



CSA047450

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

DF

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No.

08-88414

TÍTULO "INHIBIDORES DE PAI-1 PARA TRATAMIENTO
DE DEFECIONES MUSCULARES"

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO NUOVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

APODERADO ALVARO CORREA OROZCO
T.P. 20.281

BOGOTÁ, D. C., AGOSTO 25, 2008

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-088414- -00000-0000

Fecha: 2008-08-25 16:33:07 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 199

ón

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

☐

☐

C.C.

NIT

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

☒ X

NIT

☐

C.C.

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

79.143.366 de

Número

Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: VLASUK, George, Phillip y CRANDALL, David, Leroy

Dirección: 39 Rollingwood Lane, Concord, MA 01742, Estados Unidos de América y 181 Sunset View Drive, Doylestown, PA 18901, Estados Unidos de América, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadosunidenses

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/005069

Fecha 28-FEB-07

Publicación Internacional No. WO/2007/098278

Fecha 30-AGO-07

⑥

Título (54)

INHIBIDORES DE PAI-1 PARA TRATAMIENTO DE AFECCIONES MUSCULARES

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/405

⑧

Prioridad

SI

☒ X

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

27-FEB-06

(31) Número de Solicitud

60/777,521

⑨

Comprobante de pago No.

08-50418

Fecha 24-JUN-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
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros:

11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE:

ALVARO CORREA ORDONEZ

FIRMA:

CO 79.143.366

T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

P2008/000301

00003

2008/012

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 50,410
FECHA : JUNIO 24 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-088414- -00000-0000

Fecha: 2008-08-25 16:33:07 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 199

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	7445885	23/06/2008	61,152,800.00

***** 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.

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 393/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 10 de julio de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por WYETH en relación con la solicitud de patente titulada "INHIBIDORES DE PAI-1 PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES MUSCULARES". Certificación notarial suscrita por Michelle L. McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER Y LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

(Fdo.) Michelle L. McGowan

[Sello] MICHELLE L. MCGOWAN
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
No. 2108903
Habilitada en el Condado de Morris
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

(Sello notarial
en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 21 de mayo de 2008
- 7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A327954
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

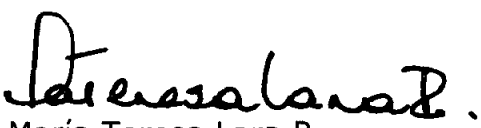
(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) R. David Rousseau

= = = = =

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA


María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

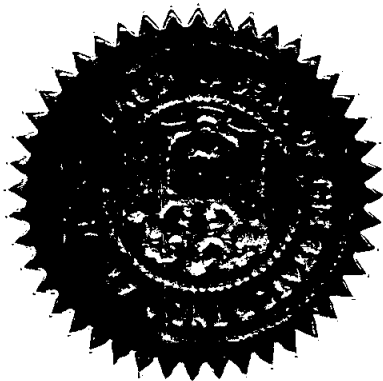
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 21ST DAY OF MAY 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A327954
9. SEAL/STAMP:

NOTARY PUBLIC
STATE OF NEW JERSEY
R. David Rousseau
TREASURER
SIGNATURE





P. Teresa Lara R.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 07816
DE MINJUTED

393/08

Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.068.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

all members of the law firm Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient power of attorney with respect to Colombian patent application(s) based on PCT/US2007/005069 and entitled "INHIBITORS OF PAI-1 FOR TREATMENT OF MUSCULAR CONDITIONS" and to obtain patent protection thereof, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of a patent(s) based upon said patent application(s), including filing of assignments, change of name or address, voluntary cancellation; and defending oppositions, cancellations, nullity, writ mandamus, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 15th day of May 2008

Signature of the person issuing the Power

WYETH

Gale F. Matthews
Assistant Secretary

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

Todos miembros de la firma de abogados Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder especial amplio y suficiente con respecto a la solicitud(es) de patente en Colombia basada(s) en PCT/US2007/005069 y titulada "INHIBIDORES DE PAI-1 PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES MUSCULARES"

y para obtener la protección de patente de la misma, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de la(s) patente(s) de invención basada(s) en la mencionada solicitud de patente, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección, cancelación voluntaria; y defensa en oposiciones, cancelaciones, nulidades, la tutela, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 15 días del mes de mayo de 2008

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 15th day of May
2008, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **Gale F. Matthews**

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**
having its home office in

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Minutes of the Board of Directors Meeting held on April 24, 2008.

Michelle McGowan
Notary Public

MICHELLE L. McGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 15 días del mes de mayo
de 2008, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **Gale F. Matthews**

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Subsecretario

de la persona jurídica **WYETH**

4. Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

**Acta de reunión de la Junta Directiva
celebrada el 24 de abril de 2008**

El Notario Público

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 394/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 10 de julio de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Cesión a WYETH del invento titulado "INHIBIDORES DE PAI-1 PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES MUSCULARES". Certificación notarial suscrita por Barbara A. Kiely, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

AM102262

DECLARACIÓN JURAMENTADA

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE JUSTITIA

Yo, Michelle L. McGowan, Administradora de Registros Internacionales de Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 60/777,521, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "INHIBIDORES DE PAI-1 PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES MUSCULARES"), fechada el 23 de marzo de 2006 de George Philip Vlasuk; y fechada el 27 de marzo de 2006 de David LeRoy Crandall a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 14 días del mes de mayo de 2008, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

(Fdo.) Michelle L. McGowan
Michelle L. McGowan
Administradora de Registros Internacionales

PARA USO EN COLOMBIA

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
)
 Condado de Morris)

A los 14 días del mes de mayo de 2008, ante mi personalmente compareció Michelle L. McGowan, Administradora de Registros Internacionales de Wyeth, a quien conozco y de quien me consta que es la persona descrita en el instrumento anterior y quien lo suscribió, y reconoció ante mi haber suscrito el mismo.

(Fdo.) Barbara A. Kiely
 Notario Público

(Sello notarial
 en relieve)

[Sello] Barbara A. Kiely ID. 33893
 Notario Público de Nueva Jersey
 Mi comisión expira el 20 de junio de 2009

TERESA LARA R.
 TRADUCTORA OFICIAL
 RESOLUCION No. 011115
 DE 2008

Expediente No: AM102262 (WYNC-2814)
 Patente

Cesión de Invento

En virtud del pago por la CESIONARIA al CEDENTE de contraprestación válida y valiosa, el recibo de la cual se reconoce por la presente, el CEDENTE:

(1) Nombre Completo del Inventor: David LeRoy CRANDALL
 Residencia: 181 Sunset View Drive, Doylestown, Pennsylvania 18901
 Ciudadanía: Estados Unidos de América

(2) Nombre Completo del Inventor: George Phillip VLASUK
 Residencia: 39 Rolllingwood Lane, Concord, Massachusetts 01742
 Ciudadanía: Estados Unidos de América

por la presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, Nueva Jersey 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

Inhibidores de PAI-1 para el tratamiento de afecciones musculares

e inventado por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, en caso de haberlos:

y el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. **60/777,521** presentada el: **27 de febrero de 2006**

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 80-01-01
DE REGISTRO

[] Yo, el suscrito CEDENTE, por la presente autorizo y solicito la inserción anterior del número de solicitud y la fecha de presentación, una vez se conozcan,

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de las mismas en un país extranjero,

incluyendo el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

El CEDENTE pacta por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de dichos países en su propio nombre, o en nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE pacta y acuerda suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con el mismo y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el mismo a la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribir cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, de renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualesquiera Patentes que se expidan sobre las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y hará todos los juramentos o declaraciones lícitos, y realizará todo los actos lícitos requeridos para adquirir las mismas, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes a su CESIONARIA.

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0745
DE MINUTERIA

Marzo 27, 2006
Fecha

Estado de Pennsylvania }
 Condado de Montgomery } ss:

(Fdo.) Judith A. Johnston
Notario Público

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 2472
DE MINUTERIA

Marzo 23, 2006
Fecha

Estado de Pennsylvania }
 Condado de Montgomery } ss:

(Fdo.) Judith A. Johnston
Notario Público

SELO NOTARIAL

JUDITH A. JOHNSTON , Notario Público

Mpio. de Upper Providence, Condado de Montgomery

Mi comisión expira el 12 de septiembre de 2006

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Barbara A. Kiely
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Barbara A. Kiely, Notario

RIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0145
DE MINUTERIA

5. en Trenton, Nueva Jersey
6. el día 21 de mayo de 2008
7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. No. A327958
9. Sello/Timbre:
10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) R. David Rousseau

[illegible]

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.


María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

María Teresa Lara R.

c.c. 41.568.055 de Bogotá

Traductora Oficial según

Resolución No. 01016 del

2 de octubre de 1998, del

Ministerio de Justicia

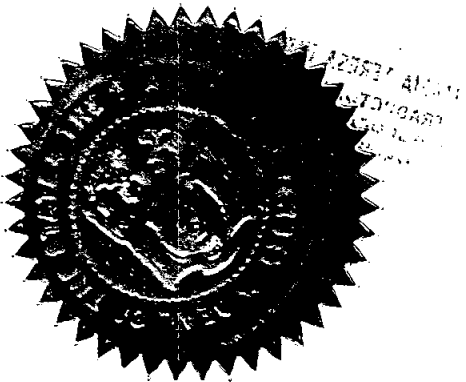
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA A KIELY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA A KIELY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 21ST DAY OF MAY 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A327958
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



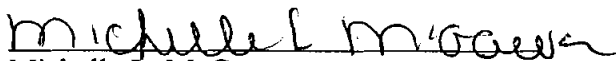
AM102262

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, International Filing Administrator, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/777,521, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "INHIBITORS OF PAI-1 FOR TREATMENT OF MUSCULAR CONDITIONS") dated March 23, 2006 from George Philip Vlasuk; and dated March 27, 2006 from David LeRoy Crandall to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 14th day of May, 2008, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

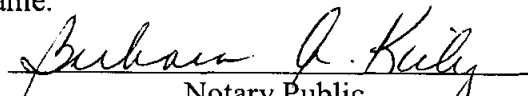

Michelle L. McGowan
International Filing Administrator

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 14th day of May, 2008, before me personally appeared Michelle L. McGowan, International Filing Administrator of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.


Notary Public

Barbara A. Kiely ID. 33893
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 20, 2009

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: David LeRoy CRANDALL
Residence: 181 Sunset View Drive, Doylestown, Pennsylvania 18901
Citizenship: United States of America

(2) Full Name of Inventor: George Phillip VLASUK
Residence: 39 Rollingwood Lane, Concord, Massachusetts 01742
Citizenship: United States of America

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

Inhibitors of PAI-1 for Treatment of Muscular Conditions

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. **60/777,521** filed on: **February 27, 2006**

☐ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known,

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

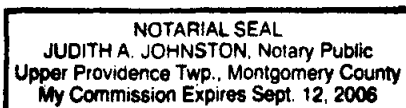
David LeRoy Crandall
David LeRoy CRANDALL

March 27, 2006
Date

ACKNOWLEDGMENT

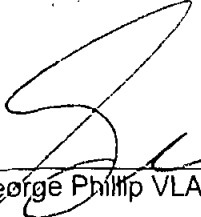
Commonwealth of Pennsylvania }
ss:
County of Montgomery }

On the 27th day of MARCH 2006, David LeRoy CRANDALL personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.



Judith A. Johnston
Notary Public

00019


George Phillip VLASUK

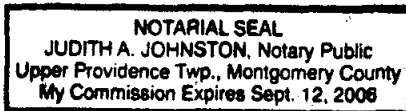
Date

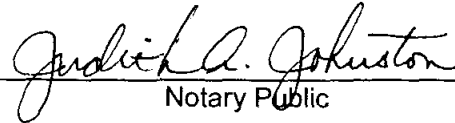
March 23, 2006

ACKNOWLEDGMENT

Commonwealth of Pennsylvania }
County of Montgomery } ss:

On the 23RD day of MARCH 2006, George Phillip VLASUK personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.




Notary Public

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
30 August 2007 (30.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/098278 A2

- (51) International Patent Classification: Not classified (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.
- (21) International Application Number: PCT/US2007/005069
- (22) International Filing Date: 26 February 2007 (26.02.2007)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/777,521 27 February 2006 (27.02.2006) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): VLASUK, George, Phillip [US/US]; 39 Rollingwood Lane, Concord, MA 01742 (US). CRANDALL, David, Leroy [US/US]; 181 Sunset View Drive, Doylestown, PA 18901 (US).
- (74) Agents: ABERMAN, Leslie, E. et al.; Woodcock Washburn LLP, 2929 Arch Street, Suite 1200, Philadelphia, PA 19104-2891 (US).
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, 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).
- Published:**
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

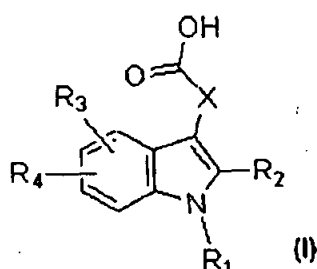
WO 2007/098278 A2

(54) Title: INHIBITORS OF PAI-1 FOR TREATMENT OF MUSCULAR CONDITIONS

(57) Abstract: This invention describes novel methods of treating muscle damage, muscle wasting, muscle degeneration, muscle atrophy or reduced rates of muscle repair associated with various conditions such as muscular dystrophy, through the use of small-molecule PAI-1 inhibitors.

What is Claimed:

1. A method of treating muscle damage, muscle wasting, muscle degeneration, muscle atrophy or reduced rate of muscle repair, wherein said method comprises administering an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, to a mammal in need thereof:



wherein:

X is a chemical bond, $-\text{CH}_2-$ or $-\text{C}(\text{O})-$;

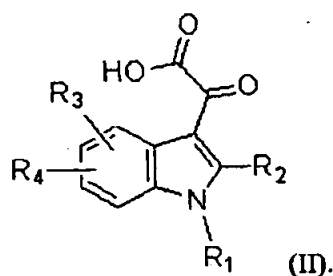
R_1 is C_1 - C_8 alkyl, $(-\text{CH}_2)_n$ - C_3 - C_6 cycloalkyl, wherein n is an integer of from 0 to 3, pyridinyl, $-\text{CH}_2$ -pyridinyl, phenyl or benzyl, the rings of the cycloalkyl, pyridinyl, phenyl and benzyl groups being optionally substituted by, from 1 to 3 groups selected from, halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_3 perfluoroalkyl, $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_3 perfluoroalkyl, C_1 - C_3 alkoxy, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, or $-\text{NO}_2$;

R_2 is H, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, $-\text{CH}_2$ - C_3 - C_6 cycloalkyl, C_1 - C_3 perfluoroalkyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$ or CH_2OAc ;

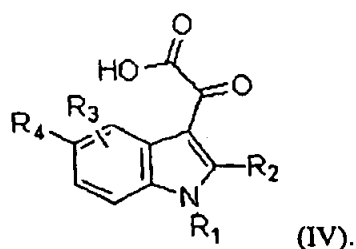
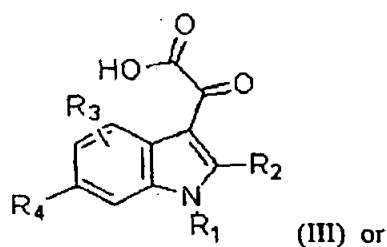
R_3 is H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 perfluoroalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 cycloalkyl, $-\text{CH}_2$ - C_3 - C_6 cycloalkyl, C_3 - C_6 cycloalkenyl, $-\text{CH}_2$ - C_3 - C_6 cycloalkenyl, $-\text{NH}_2$, or $-\text{NO}_2$; and

R_4 is C_3 - C_6 cycloalkyl, $-\text{CH}_2$ - C_3 - C_6 cycloalkyl, C_3 - C_6 cycloalkenyl, $-\text{CH}_2$ - C_3 - C_6 cycloalkenyl, phenyl, benzyl, pyridinyl, or $-\text{CH}_2$ -pyridinyl, with the rings of these groups being optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_3 perfluoroalkyl, $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_3 perfluoroalkyl, C_1 - C_3 alkoxy, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$ or $(\text{CO})\text{C}_1$ - C_6 alkyl.

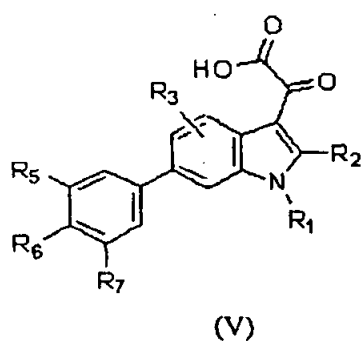
2. The method of claim 1 wherein the compound of formula (I) is a compound of formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof:



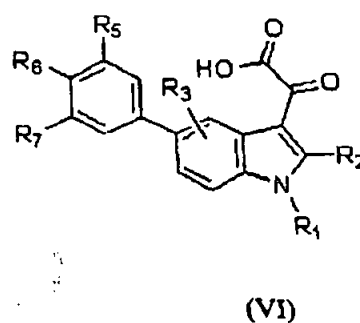
3. The method of claim 1 wherein the compound of formula (I) is a compound of formula (III) or (IV) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof



4. The method of claim 1, wherein the compound of formula (I) is a compound of formula (V) or formula (VI), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof:



or

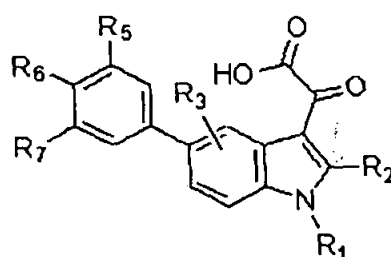


wherein:

R₁ is C₁-C₈ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, or benzyl, the rings of the cycloalkyl and benzyl groups being optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, -OH, -NH₂, or -NO₂;

- R_2 is H, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, $-\text{CH}_2$ - C_3 - C_6 cycloalkyl, or C_1 - C_3 perfluoroalkyl;
 R_3 is H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 perfluoroalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 cycloalkyl, $-\text{CH}_2$ - C_3 - C_6 cycloalkyl, $-\text{NH}_2$, or $-\text{NO}_2$; and
 R_5 , R_6 and R_7 are independently selected from H, halogen, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 perfluoroalkyl, $-\text{O}-C_1$ - C_3 perfluoroalkyl, C_1 - C_3 alkoxy, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, or $-\text{NO}_2$.

5. The method of claim 1, wherein the compound of formula (I) is a compound of formula (VI), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof:

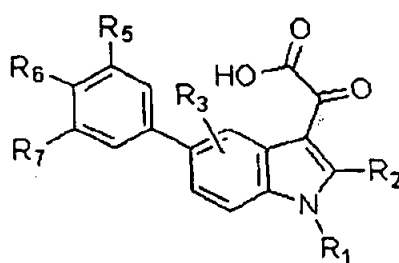


(VI)

wherein:

- R_1 is benzyl, the benzyl group being optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_3 perfluoroalkyl, $-\text{O}-C_1$ - C_3 perfluoroalkyl, or C_1 - C_3 alkoxy;
 R_2 is H;
 R_3 is H; and
 R_5 , R_6 and R_7 are independently H, halogen, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 perfluoroalkyl, $-\text{O}-C_1$ - C_3 perfluoroalkyl or C_1 - C_3 alkoxy.

6. The method of claim 1, wherein the compound of formula (I) is a compound of formula (VI), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof:



(VI)

wherein:

R₁ is C₁-C₈ alkyl, (-CH₂)_n-C₃-C₆ cycloalkyl, wherein n is an integer of from 0 to 3, or benzyl, the rings of the cycloalkyl, pyridinyl, phenyl and benzyl groups being optionally substituted by, from 1 to 3 groups selected from, halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₃ perfluoroalkyl, or C₁-C₃ alkoxy;

R₂ is H, -CH₂OH or CH₂OAc;

R₃ is H;

R₅, R₆ and R₇ are independently H, halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₃ perfluoroalkyl C₁-C₃ alkoxy or (CO)C₁-C₆ alkyl.

7. The method of claim any one of claim 1 to 6 wherein at least one of R₅, R₆ and R₇ is not H.

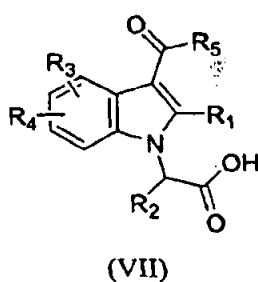
8. The method of claim 1, wherein the compound of formula (I) is

- a) {1-Methyl-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- b) {1-Methyl-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- c) {1-Ethyl-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- d) {1-Ethyl-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- e) {1-Benzyl-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- f) {1-Benzyl-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- g) {1-[4-(*tert*-Butyl)benzyl]-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- h) {1-[4-(*tert*-Butyl)benzyl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- i) {1-Benzyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- j) {6-[4-(*tert*-Butyl)phenyl]-1-methyl-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- k) [5-(4-Acetylphenyl)-1-benzyl-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- l) {1-Benzyl-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- m) {1-Benzyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- n) {1-Benzyl-5-[4-(*tert*-butyl)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- o) [1-Benzyl-5-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- p) {1-Benzyl-5-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- q) {1-Benzyl-7-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- r) [1-Benzyl-7-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;

- s) {1-(4-*tert*-Butylbenzyl)-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- t) {1-Benzyl-4-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- u) [1-Benzyl-6-(3-chlorophenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- v) {1-Benzyl-5-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- w) {1-(4-Methylbenzyl)-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- x) {1-(4-Fluorobenzyl)-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- y) [1-Butyl-5-(4-chlorophenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- z) [1-Butyl-5-(3-chlorophenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- aa) [1-Butyl-5-(3-methoxyphenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- bb) [1-Butyl-5-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- cc) {1-Butyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- dd) [1-(4-*tert*-Butylbenzyl)-5-(3-methylphenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- ee) [1-(4-*tert*-Butylbenzyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- ff) [1-(4-*tert*-Butylbenzyl)-5-(4-*tert*-butylphenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- gg) [1-(4-*tert*-Butylbenzyl)-5-(3-chlorophenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- hh) [1-(4-*tert*-Butylbenzyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- ii) [1-(4-*tert*-Butylbenzyl)-5-(2-methylphenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- jj) {1-(2-Ethylbutyl)-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- kk) {2-[(Acetyloxy)methyl]-1-(4-methylbenzyl)-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- ll) {2-(Hydroxymethyl)-1-(4-methylbenzyl)-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- mm) {2-[(Acetyloxy)methyl]-1-benzyl-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- nn) {1-Benzyl-2-(hydroxymethyl)-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- oo) [5-(3-Chlorophenyl)-1-cyclopentyl-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid;
- pp) [5-(3-chlorophenyl)-1-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- qq) [5-(3-chlorophenyl)-1-(3-methylcyclopropyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- rr) [5-(3-chlorophenyl)-1-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- ss) [5-(4-trifluoromethylphenyl)-1-(cyclopentyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;

- tt) [5-(4-trifluoromethylphenyl)-1-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- uu) [5-(4-trifluoromethylphenyl)-1-(3-methylcyclopentyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- vv) [5-(4-trifluoromethylphenyl)-1-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- ww) [5-(4-trifluoromethylphenyl)-1-(cyclopentylpropyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- xx) [5-(3-trifluoromethylphenyl)-1-(cyclopentyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- yy) [5-(3-trifluoromethylphenyl)-1-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- zz) [5-(3-trifluoromethylphenyl)-1-(3-methylcyclopentyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- aaa) [5-(3-trifluoromethylphenyl)-1-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- bbb) [5-(3-trifluoromethylphenyl)-1-(cyclopentylpropyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid; or
- ccc) [5-(4-methoxyphenyl)-1-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof.

9. A method of treating muscle damage, muscle wasting, muscle degeneration, muscle atrophy or reduced rate of muscle repair, wherein said method comprises administering an effective amount of a compound of formula (VII), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, to a mammal in need thereof:



wherein:

R₁ is hydrogen, C₂-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, or C₁-C₃ perfluoroalkyl, wherein the alkyl and cycloalkyl groups are optionally substituted with halogen, -CN, C₁-C₆ alkoxy, -OH, -NH₂, or -NO₂;

R₂ is hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, thienyl, CH₂-thienyl, furanyl, CH₂-furanyl, oxazolyl, CH₂-oxazolyl, phenyl, benzyl, CH₂-naphthyl, wherein the alkyl group and the rings of the cycloalkyl, thienyl, furanyl, oxazolyl, phenyl, benzyl, and naphthyl groups are optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₃ perfluoroalkyl, -S-C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, -OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -CO₂R₆, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, or -NO₂;

R₃ is hydrogen, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, -NH₂, or -NO₂;

R₄ is C₃-C₈ alkyl, C₃-C₆ alkenyl, C₃-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, thienyl, furanyl, oxazolyl, phenyl, benzo[*b*]furan-2-yl, benzo[*b*]thien-2-yl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, naphthyl, wherein the alkyl groups and the rings of the cycloalkyl, thienyl, furanyl, oxazolyl, phenyl, benzofuranyl, benzothienyl, and naphthyl groups are optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₃ perfluoroalkyl, -S-C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, -OCHF₂, -CN, -COOH, CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -C(O)OR₆, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, or -NO₂;

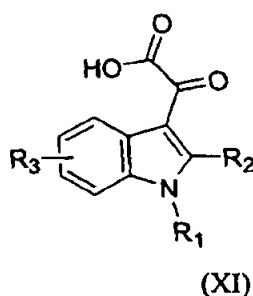
R₅ is C₁-C₈ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, pyridinyl, -CH₂-pyridinyl, thienyl, CH₂-thienyl, furanyl, CH₂-furanyl, oxazolyl, CH₂-oxazolyl, phenyl, benzyl, benzo[*b*]furan-2-yl, benzo[*b*]thien-2-yl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, naphthyl, CH₂-naphthyl, 9*H*-fluoren-1-yl, 9*H*-fluoren-4-yl, 9*H*-fluoren-9-yl, 9-fluorenone-1-yl, 9-fluorenone-2-yl, 9-fluorenone-4-yl, CH₂-9*H*-fluoren-9-yl, wherein the alkyl group and the rings of the cycloalkyl, pyridinyl, thienyl, furanyl, oxazolyl, phenyl, benzyl, benzofuranyl, benzothienyl, naphthyl, fluorenyl, and fluorenone groups are optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C₁-C₃ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₃ perfluoroalkyl, -S-C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, phenoxy, -OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -CO₂R₆, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, or -NO₂, wherein the phenoxy group are optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C₁-C₃ alkyl, or C₁-C₃ perfluoroalkyl; and

R₆ is C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, or benzyl.

10. The method of claim 9 wherein the compound of Formula (VIII) is

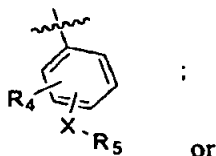
- (a) [3-(4-chlorobenzoyl)-5-(4-chlorophenyl)-1*H*-indol-1-yl]acetic acid;
 (b) [3-(Benzo[*b*]thiophene-2-carbonyl)-5-(4-methylphenyl)-1*H*-indol-1-yl]-acetic acid; or
 (c) [3-(4-chlorobenzoyl)-5-(4-methylphenyl)-1*H*-indol-1-yl]-acetic acid; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or ester form thereof.

11. A method of treating muscle damage, muscle wasting, muscle degeneration, muscle atrophy or reduced rate of muscle repair, wherein said method comprises administering an effective amount of a compound of formula (XI), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, to a mammal in need thereof:



wherein:

R₁ is the moiety:



R₁ is C₁-C₈ alkyl, benzo[1,3]dioxo-5-yl-methyl, cycloalkylalkyl where the alkyl chain is C₁-C₃, heteroarylalkyl where the alkyl chain is C₁-C₃, arylalkyl where the alkyl chain is C₁-C₃, preferably selected from benzyl, CH₂-1-naphthyl, CH₂-2-naphthyl, CH₂CH₂-phenyl, or CH₂CH₂-naphthyl, wherein the alkyl, cycloalkyl, heteroaryl, and aryl groups are optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ perfluoroalkoxy, C₁-C₃ alkylthio, C₁-C₃ perfluoroalkylthio, -OCHF₂, -CN, -C(O)CH₃, -CO₂R₇, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, or -NO₂;

R₄ is hydrogen, halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ perfluoroalkoxy, C₁-C₃ alkylthio, C₁-C₃ perfluoroalkylthio, -OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -CO₂R₇, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, or -NO₂;

X is O, S, or NH;

R₅ is C₁-C₈ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, heteroaryl, -CH₂-heteroaryl, phenyl, or arylalkyl where the alkyl chain is C₁-C₈, wherein the rings of the cycloalkyl, heteroaryl, phenyl, and aryl groups are optionally substituted by from 1 to 5 groups selected from halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ perfluoroalkoxy, C₁-C₃ alkylthio, C₁-C₃ perfluoroalkylthio, heteroaryl, -OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -CO₂R₇, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, or -NO₂;

R₂ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, or C₁-C₃ perfluoroalkyl, wherein the alkyl and cycloalkyl groups are optionally substituted by halogen, -CN, C₁-C₆ alkoxy, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -CO₂R₇, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, or -NO₂;

R₃ is hydrogen, halogen, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, heteroaryl, or phenyl, wherein the alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heteroaryl, and phenyl groups are optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ perfluoroalkoxy, C₁-C₃ alkylthio, C₁-C₃ perfluoroalkylthio, -OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -CO₂R₇, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, or -NO₂;

or R₃ is the moiety X-R₆;

R₆ is C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, heteroaryl, phenyl, aryl-alkyl where the alkyl chain is C₁-C₈, CH₂CH₂-phenyl, or CH₂CH₂-naphthyl, wherein the alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heteroaryl, and aryl groups are optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₃ perfluoroalkyl, -S-C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, -OCHF₂, -CN, -C(O)CH₃, -CO₂R₇, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, or -NO₂; and

R₇ is C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, or C₁-C₈ aryl-alkyl.

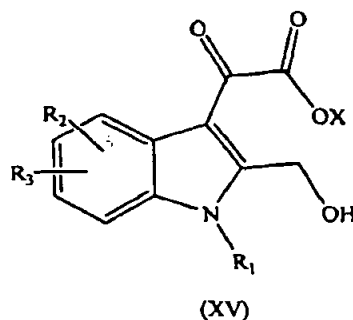
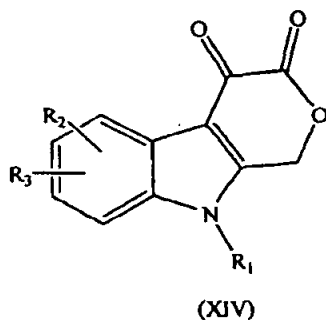
12. The method of claim 11 wherein the compound of formula (XI) is

- (a) (1-{4-[(4-cyanobenzyl)oxy]phenyl}-1*H*-indol-3-yl)(oxo)acetic acid;
- (b) {1-[4-(3-methoxy-benzyl)oxy]-phenyl}1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (c) {1-[4-(3-chloro-benzyl)oxy]-phenyl}1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (d) {1-[4-(4-cyanobenzyl)oxy]-phenyl}-5-fluoro-1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (e) {1-[4-(3,5-dimethoxy-benzyl)oxy]-phenyl}-5-fluoro-1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (f) {1-[4-(3-chloro-benzyl)oxy]-phenyl}-5-methyl-1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (g) {1-[4-(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-phenyl}-5-methyl-1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;

- (h) {5-Chloro-1-[3-(4-cyano-benzyloxy)-phenyl]1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (i) {5-Chloro-1-[3-(3,5-dimethoxy benzyloxy)-phenyl]1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (j) {1-[4-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluoromethyl-benzyloxy)-phenyl]1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (j) {1-[4-(2,6-dichloro-pyridin-4-ylmethoxy)-phenyl]1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (k) [1-(4-{{5-(ethoxycarbonyl)-2-furyl}methoxy}phenyl)-5-fluoro-1*H*-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- (l) {1-[4-(2,6-dichloropyridin-4-ylmethoxy)-phenyl]-5-methyl-1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (m) {5-Chloro-1-[3-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluoromethyl-benzyloxy)-phenyl]1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (n) [5-chloro-1-(3-{{5-(ethoxycarbonyl)-2-furyl}methoxy}phenyl)-1*H*-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- (o) 5-Chloro-1-[3-(2,6-dichloro-pyridin-4-ylmethoxy)-phenyl]1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (p) [1,5-bis-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-1*H*-indol-3-yl]-oxo-acetic acid;
- (q) [1,5-bis-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-1*H*-indol-3-yl]-oxo-acetic acid;
- (r) {1-(4-fluorobenzyl)-5-[2-(4-fluorophenyl)ethoxy]-1*H*-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- (s) [1-benzyl-5-(2-chloro-4-trifluoromethyl-phenoxy)-1*H*-indol-3-yl] (oxo)acetic acid;
- (t) (1-benzyl-5-benzyloxy-1*H*-indol-3-yl)-oxo-acetic acid;
- (u) (5-allyloxy-1-cyclobutylmethyl-1*H*-indol-3-yl)-oxo-acetic acid;
- (v) (5-allyloxy-1-phenethyl-1*H*-indol-3-yl)-oxo-acetic acid;
- (w) (5-allyloxy-1-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-1*H*-indol-3-yl)-oxo-acetic acid;
- (x) (5-allyloxy-1-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-1*H*-indol-3-yl)-oxo-acetic acid;
- (y) (5-allyloxy-1-[2-naphthalene-1-yl-ethyl]-1*H*-indol-3-yl)-oxo-acetic acid;
- (z) (5-allyloxy-1-[2-(3-trifluoromethylphenyl)-ethyl]-1*H*-indol-3-yl)-oxo-acetic acid;
- (aa) (5-allyloxy-1-[2-(4-bromophenyl)-ethyl]-1*H*-indol-3-yl)-oxo-acetic acid;
- (bb) {1-[4-(4-*tert*-butyl-benzyloxy)-phenyl]-5-methyl-1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (cc) {1-[4-(4-[1,2,3]thiadiazol-4-yl-benzyloxy)-phenyl]-1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid; or

- (dd) {5-Chloro-1-[3-(4-[1,2,3]thiadiazol-4-yl-benzyloxy)-phenyl]1*H*-indol-3-yl}-oxoacetic acid; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or ester form thereof.

13. A method of treating muscle damage, muscle wasting, muscle degeneration, muscle atrophy or reduced rate of muscle repair, wherein said method comprises administering an effective amount of a compound of formula (XIV) or (XV), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, to a mammal in need thereof:



wherein:

X is hydrogen, an alkali metal or a basic amine moiety;

R₁ is hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, pyridinyl, -CH₂-pyridinyl, phenyl or benzyl, wherein the rings of the cycloalkyl, pyridinyl, phenyl and benzyl groups are optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₆ perfluoroalkyl, C₁-C₆ alkoxy, -OH, -NH₂, or -NO₂;

R₂ is hydrogen, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, hydroxy, -NH₂, or -NO₂; and

R₃ is hydrogen, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, hydroxy, -NH₂, -NO₂, phenyl, benzyl, benzyloxy, pyridinyl, or -CH₂-pyridinyl, wherein the rings of these groups are optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from phenyl, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₆ perfluoroalkyl, C₁-C₆ alkoxy, -OH, -NH₂, or -NO₂.

14. The method of claim 13 wherein the compound of formula (XIV) or (XV) is

- (a) 9-(4-Methylbenzyl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,9-dihydropyrano[3,4-*b*]indole-3,4-dione;
- (b) 9-Benzyl-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,9-dihydropyrano[3,4-*b*]indole-3,4-dione;

R₂ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, or C₁-C₃ perfluoroalkyl;

R₃ is hydrogen, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, -NH₂, or -NO₂;

R₄ is phenyl, benzyl, benzyloxy, pyridinyl, or -CH₂-pyridinyl, wherein the rings of these groups are optionally substituted by 1 to 3 groups selected from the group consisting of halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, -OH, -NH₂, and -NO₂;

R₈ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, aryl, substituted aryl, alkyl-aryl, or substituted alkyl-aryl; and

R₉ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ branched alkyl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, 4-hydroxybenzyl, 3-indolylmethylene, 4-imidazolylmethylene, HSCH₂-, CH₃SCH₂CH₂-, H₂NC(=O)CH₂-, H₂NC(=O)CH₂CH₂-, HO₂CCH₂-, HO₂CCH₂CH₂-, H₂NCH₂CH₂CH₂CH₂-, H₂NC(=NH)NHCH₂CH₂CH₂-, or taken together with R₈, -CH₂CH₂CH₂-.

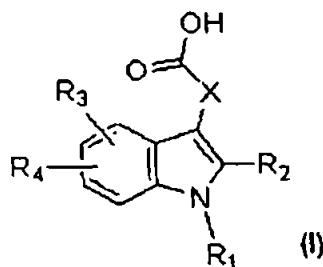
16. The method of claim 15 wherein the compound of formula (XX) is

- (a) {{{[1-(4-*tert*-butylbenzyl)-5-(3-methylphenyl)-1*H*-indol-3-yl](oxo)acetyl]amino}acetic acid;
- (b) 2-[(2-{1-Benzyl-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1*H*-indol-3-yl})-2-oxoacetyl]amino]acetic acid; or
- (c) 2-[(2-{1-Benzyl-5-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-1*H*-indol-3-yl})-2-oxoacetyl](methyl)amino]acetic acid; or a pharmaceutically acceptable salt or ester form thereof.

17. The method of any one of claims 1 to 16, wherein said muscle damage, muscle wasting, muscle degeneration, muscle atrophy or reduced rate of muscle repair is caused by or associated with diabetes, hyperglycemia, motor neuron diseases, carpal tunnel syndrome, chronic infection, tuberculosis, Addison's disease, adult spinal muscular atrophy, anorexia nervosa, dermatomyositis, inclusion body myositis, incontinentia pigmenti, intercostal neuralgia, juvenile rheumatoid arthritis, legg-calve-perthes disease, multifocal motor neuropathy, nephritic syndrome, osteogenesis imperfecta, post-polio syndrome, spinal muscular atrophy, nerve injury, neuropathy, diabetic neuropathy, or alcoholic neuropathy.

18. The method of any one of claims 1 to 16, wherein said muscle damage is associated with normal muscle exertion or exercise.

19. The method of any one of claims 1 to 16, wherein said muscle damage is associated with traumatic injury to muscle.
20. The method of any one of claims 1 to 16, wherein said muscle wasting, muscle degeneration, muscular atrophy, or reduced rate of muscle repair is caused by or associated with muscular dystrophy.
21. The method of claim 20, wherein said muscular dystrophy is Duchenne's, Becker's, distal, ocular, Emery-Dreifuss, facioscapulohumeral, Fukuyama congenital, limb-girdle, myotonic, oculopharyngeal or severe childhood autosomal recessive.
22. The method of claim 21 wherein said muscular dystrophy is Duchenne's.
23. The method of claim 20, wherein said method further comprises the administration of at least one anabolic agent.
24. The method of claim 23, wherein said anabolic agent is an anabolic androgen.
25. The method of claim 20, wherein said method further comprises the administration of a glucocorticoid.
26. A pharmaceutical composition, useful for the treatment of muscle damage, muscle wasting, muscle degeneration, muscle atrophy or reduced rate of muscle repair, wherein said composition comprises an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, and at least one pharmaceutically acceptable excipient:



wherein:

X is a chemical bond, -CH₂- or -C(O)- ;

R₁ is C₁-C₈ alkyl, (-CH₂)_n-C₃-C₆ cycloalkyl, wherein n is an integer of from 0 to 3,

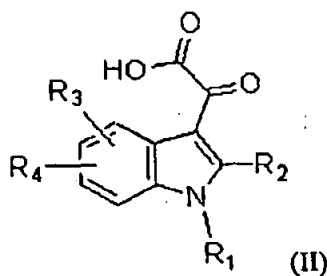
pyridinyl, -CH₂-pyridinyl, phenyl or benzyl, the rings of the cycloalkyl, pyridinyl, phenyl and benzyl groups being optionally substituted by, from 1 to 3 groups selected from, halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, -OH, -NH₂, or -NO₂;

R₂ is H, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, -CH₂OH or CH₂OAc;

R₃ is H, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, C₃-C₆ cycloalkenyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkenyl, -NH₂, or -NO₂; and

R₄ is C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, C₃-C₆ cycloalkenyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkenyl, phenyl, benzyl, pyridinyl, or -CH₂-pyridinyl, with the rings of these groups being optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, -OH, -NH₂, -NO₂ or (CO)C₁-C₆ alkyl.

27. The pharmaceutical composition of claim 26 wherein the compound of formula I is a compound of formula (II):



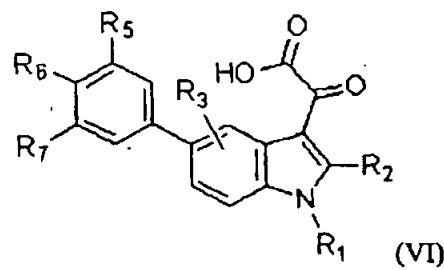
28. The pharmaceutical composition of claim 27 wherein

R₄ is phenyl optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, -OH, -NH₂, -NO₂ or (CO)C₁-C₆ alkyl.

29. The pharmaceutical composition of claim 27 wherein

R₄ is phenyl substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, -OH, -NH₂, -NO₂ or (CO)C₁-C₆ alkyl.

30. The pharmaceutical composition of claim 26, wherein said compound of formula (I), is a compound of formula (VI) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester:



wherein:

R₁ is benzyl, the benzyl group being optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₃ perfluoroalkyl, or C₁-C₃ alkoxy;

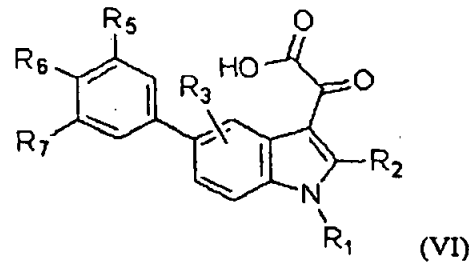
R₂ is H;

R₃ is H; and

R₅, R₆ and R₇ are independently selected from H, halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₃ perfluoroalkyl or C₁-C₃ alkoxy.

31. The pharmaceutical composition of claim 30 wherein at least one of R₅, R₆ and R₇ is not H.

32. The pharmaceutical composition of claim 26, wherein said compound of formula (I), is a compound of formula (VI) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester:



wherein:

R₁ is C₁-C₈ alkyl, (-CH₂)_n-C₃-C₆ cycloalkyl, wherein n is an integer of from 0 to 3, or benzyl, the rings of the cycloalkyl, pyridinyl, phenyl and benzyl groups being optionally substituted by, from 1 to 3 groups selected from, halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₃ perfluoroalkyl, or C₁-C₃ alkoxy;

R₂ is H, -CH₂OH or CH₂OAc;

R₃ is H;

R₅, R₆ and R₇ are independently H, halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₃ perfluoroalkyl C₁-C₃ alkoxy or (CO)C₁-C₆ alkyl.

33. The pharmaceutical composition of claim 32 wherein at least one of R₅, R₆ and R₇ is not H.

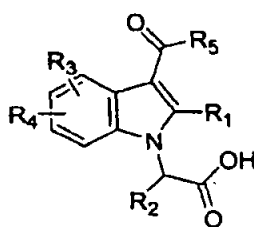
34. The pharmaceutical composition of claim 26, wherein said compound is selected from:

- a) {1-Methyl-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- b) {1-Methyl-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- c) {1-Ethyl-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- d) {1-Ethyl-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- e) {1-Benzyl-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- f) {1-Benzyl-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- g) {1-[4-(*tert*-Butyl)benzyl]-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- h) {1-[4-(*tert*-Butyl)benzyl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- i) {1-Benzyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- j) {6-[4-(*tert*-Butyl)phenyl]-1-methyl-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- k) [5-(4-Acetylphenyl)-1-benzyl-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- l) {1-Benzyl-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- m) {1-Benzyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- n) {1-Benzyl-5-[4-(*tert*-butyl)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- o) [1-Benzyl-5-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- p) {1-Benzyl-5-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- q) {1-Benzyl-7-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- r) [1-Benzyl-7-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- s) {1-(4-*tert*-Butylbenzyl)-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- t) {1-Benzyl-4-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- u) [1-Benzyl-6-(3-chlorophenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- v) {1-Benzyl-5-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- w) {1-(4-Methylbenzyl)-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;

- x) {1-(4-Fluorobenzyl)-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- y) [1-Butyl-5-(4-chlorophenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- z) [1-Butyl-5-(3-chlorophenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- aa) [1-Butyl-5-(3-methoxyphenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- bb) [1-Butyl-5-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- cc) {1-Butyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- dd) [1-(4-*tert*-Butylbenzyl)-5-(3-methylphenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- ee) [1-(4-*tert*-Butylbenzyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- ff) [1-(4-*tert*-Butylbenzyl)-5-(4-*tert*-butylphenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- gg) [1-(4-*tert*-Butylbenzyl)-5-(3-chlorophenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- hh) [1-(4-*tert*-Butylbenzyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- ii) [1-(4-*tert*-Butylbenzyl)-5-(2-methylphenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- jj) {1-(2-Ethylbutyl)-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- kk) {2-[(Acetyloxy)methyl]-1-(4-methylbenzyl)-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- ll) {2-(Hydroxymethyl)-1-(4-methylbenzyl)-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- mm) {2-[(Acetyloxy)methyl]-1-benzyl-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- nn) {1-Benzyl-2-(hydroxymethyl)-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- oo) [5-(3-Chlorophenyl)-1-cyclopentyl-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid;
- pp) [5-(3-chlorophenyl)-1-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- qq) [5-(3-chlorophenyl)-1-(3-methylcyclopropyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- rr) [5-(3-chlorophenyl)-1-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- ss) [5-(4-trifluoromethylphenyl)-1-(cyclopentyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- tt) [5-(4-trifluoromethylphenyl)-1-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- uu) [5-(4-trifluoromethylphenyl)-1-(3-methylcyclopentyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- vv) [5-(4-trifluoromethylphenyl)-1-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;

- ww) [5-(4-trifluoromethylphenyl)-1-(cyclopentylpropyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- xx) [5-(3-trifluoromethylphenyl)-1-(cyclopentyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- yy) [5-(3-trifluoromethylphenyl)-1-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- zz) [5-(3-trifluoromethylphenyl)-1-(3-methylcyclopentyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- aaa) [5-(3-trifluoromethylphenyl)-1-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- bbb) [5-(3-trifluoromethylphenyl)-1-(cyclopentylpropyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid; or
- ccc) [5-(4-methoxyphenyl)-1-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof.

35. A pharmaceutical composition, useful for the treatment of muscle damage, muscle wasting, muscle degeneration, muscle atrophy or reduced rate of muscle repair, wherein said composition comprises an effective amount of a compound of formula (VII), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, and at least one pharmaceutically acceptable excipient:



(VII)

wherein:

R₁ is hydrogen, C₂-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, or C₁-C₃ perfluoroalkyl, wherein the alkyl and cycloalkyl groups are optionally substituted with halogen, -CN, C₁-C₆ alkoxy, -OH, -NH₂, or -NO₂;

R₂ is hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, thienyl, CH₂-thienyl, furanyl, CH₂-furanyl, oxazolyl, CH₂-oxazolyl, phenyl, benzyl, CH₂-naphthyl, wherein the alkyl group and the rings of the cycloalkyl, thienyl, furanyl, oxazolyl, phenyl, benzyl, and naphthyl groups are optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-

C₃ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₃ perfluoroalkyl, -S-C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, -OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -CO₂R₆, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, or -NO₂;

R₃ is hydrogen, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, -NH₂, or -NO₂;

R₄ is C₃-C₈ alkyl, C₃-C₆ alkenyl, C₃-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, thienyl, furanyl, oxazolyl, phenyl, benzo[b]furan-2-yl, benzo[b]thien-2-yl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, naphthyl, wherein the alkyl groups and the rings of the cycloalkyl, thienyl, furanyl, oxazolyl, phenyl, benzofuranyl, benzothienyl, and naphthyl groups are optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₃ perfluoroalkyl, -S-C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, -OCHF₂, -CN, -COOH, CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -C(O)OR₆, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, or -NO₂;

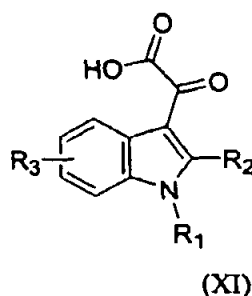
R₅ is C₁-C₈ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, pyridinyl, -CH₂-pyridinyl, thienyl, CH₂-thienyl, furanyl, CH₂-furanyl, oxazolyl, CH₂-oxazolyl, phenyl, benzyl, benzo[b]furan-2-yl, benzo[b]thien-2-yl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, naphthyl, CH₂-naphthyl, 9H-fluoren-1-yl, 9H-fluoren-4-yl, 9H-fluoren-9-yl, 9-fluorenone-1-yl, 9-fluorenone-2-yl, 9-fluorenone-4-yl, CH₂-9H-fluoren-9-yl, wherein the alkyl group and the rings of the cycloalkyl, pyridinyl, thienyl, furanyl, oxazolyl, phenyl, benzyl, benzofuranyl, benzothienyl, naphthyl, fluorenyl, and fluorenone groups are optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C₁-C₃ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₃ perfluoroalkyl, -S-C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, phenoxy, -OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -CO₂R₆, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, or -NO₂, wherein the phenoxy group are optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C₁-C₃ alkyl, or C₁-C₃ perfluoroalkyl; and

R₆ is C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, or benzyl.

36. The pharmaceutical composition of claim 35 wherein the compound of Formula (VIII) is

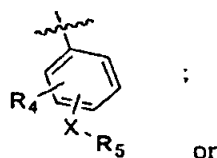
- (a) [3-(4-chlorobenzoyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-indol-1-yl]acetic acid;
- (b) [3-(Benzo[b]thiophene-2-carbonyl)-5-(4-methylphenyl)-1H-indol-1-yl]-acetic acid; or
- (c) [3-(4-chlorobenzoyl)-5-(4-methylphenyl)-1H-indol-1-yl]-acetic acid; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or ester form thereof.

37. A pharmaceutical composition, useful for the treatment of muscle damage, muscle wasting, muscle degeneration, muscle atrophy or reduced rate of muscle repair, wherein said composition comprises an effective amount of a compound of formula (XI), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, and at least one pharmaceutically acceptable excipient:



wherein:

R₁ is the moiety:



R₁ is C₁-C₈ alkyl, benzo[1,3]dioxo-5yl-methyl, cycloalkylalkyl where the alkyl chain is C₁-C₃, heteroarylalkyl where the alkyl chain is C₁-C₃, arylalkyl where the alkyl chain is C₁-C₃, preferably selected from benzyl, CH₂-1-naphthyl, CH₂-2-naphthyl, CH₂CH₂-phenyl, or CH₂CH₂-naphthyl, wherein the alkyl, cycloalkyl, heteroaryl, and aryl groups are optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ perfluoroalkoxy, C₁-C₃ alkylthio, C₁-C₃ perfluoroalkylthio, -OCHF₂, -CN, -C(O)CH₃, -CO₂R₇, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, or -NO₂;

R₄ is hydrogen, halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ perfluoroalkoxy, C₁-C₃ alkylthio, C₁-C₃ perfluoroalkylthio, -OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -CO₂R₇, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, or -NO₂;

X is O, S, or NH;

R₅ is C₁-C₈ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, heteroaryl, -CH₂-heteroaryl, phenyl, or arylalkyl where the alkyl chain is C₁-C₈, wherein the rings of the cycloalkyl, heteroaryl, phenyl, and aryl groups are optionally substituted by from 1 to 5 groups selected from halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ perfluoroalkoxy, C₁-C₃ alkylthio, C₁-C₃ perfluoroalkylthio, heteroaryl, -OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -CO₂R₇, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, or -NO₂;

R₂ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, or C₁-C₃ perfluoroalkyl, wherein the alkyl and cycloalkyl groups are optionally substituted by halogen, -CN, C₁-C₆ alkoxy, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -CO₂R₇, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, or -NO₂;

R₃ is hydrogen, halogen, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, heteroaryl, or phenyl, wherein the alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heteroaryl, and phenyl groups are optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ perfluoroalkoxy, C₁-C₃ alkylthio, C₁-C₃ perfluoroalkylthio, -OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -CO₂R₇, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, or -NO₂;

or R₃ is the moiety X-R₆;

R₆ is C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, heteroaryl, phenyl, aryl-alkyl where the alkyl chain is C₁-C₈, CH₂CH₂-phenyl, or CH₂CH₂-naphthyl, wherein the alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heteroaryl, and aryl groups are optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₃ perfluoroalkyl, -S-C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, -OCHF₂, -CN, -C(O)CH₃, -CO₂R₇, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, or -NO₂; and

R₇ is C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, or C₁-C₈ aryl-alkyl;

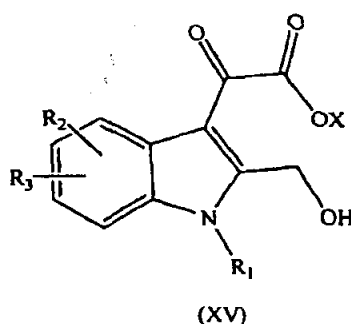
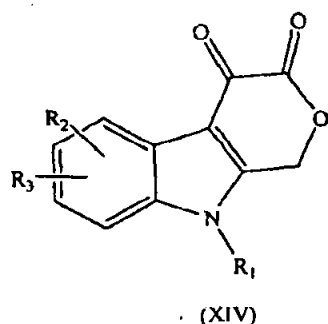
38. The pharmaceutical composition of claim 37 wherein the compound of formula (XI) is

- (a) (1-[4-[(4-cyanobenzyl)oxy]phenyl]-1*H*-indol-3-yl)(oxo)acetic acid;
- (b) {1-[4-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (c) {1-[4-(3-chloro-benzyloxy)-phenyl]1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (d) {1-[4-(4-cyanobenzyloxy)-phenyl]-5-fluoro-1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (e) {1-[4-(3,5-dimethoxy-benzyloxy)-phenyl]-5-fluoro-1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (f) {1-[4-(3-chloro-benzyloxy)-phenyl]-5-methyl-1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (g) {1-[4-(2,4-dichlorobenzyloxy)-phenyl]-5-methyl-1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (h) {5-Chloro-1-[3-(4-cyano-benzyloxy)-phenyl]1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (i) {5-Chloro-1-[3-(3,5-dimethoxy benzyloxy)-phenyl]1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (j) {1-[4-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluoromethyl-benzyloxy)-phenyl]1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (j) {1-[4-(2,6-dichloro-pyridin-4-ylmethoxy)-phenyl]1*H*-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;

- (k) [1-(4-{{5-(ethoxycarbonyl)-2-furyl}methoxy}phenyl)-5-fluoro-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- (l) {1-[4-(2,6-dichloropyridin-4-ylmethoxy)-phenyl]-5-methyl-1H-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (m) {5-Chloro-1-[3-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluoromethyl-benzyloxy)-phenyl]1H-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (n) [5-chloro-1-(3-{{5-(ethoxycarbonyl)-2-furyl}methoxy}phenyl)-1H-indol-3-yl](oxo)acetic acid;
- (o) 5-Chloro-1-[3-(2,6-dichloro-pyridin-4-ylmethoxy)-phenyl]1H-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (p) [1,5-bis-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid;
- (q) [1,5-bis-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid;
- (r) {1-(4-fluorobenzyl)-5-[2-(4-fluorophenyl)ethoxy]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic acid;
- (s) [1-benzyl-5-(2-chloro-4-trifluoromethyl-phenoxy)-1H-indol-3-yl] (oxo)acetic acid;
- (t) (1-benzyl-5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)-oxo-acetic acid;
- (u) (5-allyloxy-1-cyclobutylmethyl-1H-indol-3-yl)-oxo-acetic acid;
- (v) (5-allyloxy-1-phenethyl-1H-indol-3-yl)-oxo-acetic acid;
- (w) (5-allyloxy-1-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-oxo-acetic acid;
- (x) (5-allyloxy-1-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-1H-indol-3-yl)-oxo-acetic acid;
- (y) (5-allyloxy-1-[2-naphthalene-1-yl-ethyl]-1H-indol-3-yl)-oxo-acetic acid;
- (z) (5-allyloxy-1-[2-(3-trifluoromethylphenyl)-ethyl]-1H-indol-3-yl)-oxo-acetic acid;
- (aa) (5-allyloxy-1-[2-(4-bromophenyl)-ethyl]-1H-indol-3-yl)-oxo-acetic acid;
- (bb) {1-[4-(4-*tert*-butyl-benzyloxy)-phenyl]-5-methyl-1H-indol-3-yl}-oxo-acetic acid;
- (cc) {1-[4-(4-[1,2,3]thiadiazol-4-yl-benzyloxy)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-oxo-acetic acid; or
- (dd) {5-Chloro-1-[3-(4-[1,2,3]thiadiazol-4-yl-benzyloxy)-phenyl]1H-indol-3-yl}-oxo-acetic acid; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or ester form thereof.

39. A pharmaceutical composition, useful for the treatment of muscle damage, muscle wasting, muscle degeneration, muscle atrophy or reduced rate of muscle repair, wherein said composition

comprises an effective amount of a compound of formula (XIV) or (XV), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, and at least one pharmaceutically acceptable excipient:



wherein:

X is hydrogen, an alkali metal or a basic amine moiety;

R₁ is hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, pyridinyl, -CH₂-pyridinyl, phenyl or benzyl, wherein the rings of the cycloalkyl, pyridinyl, phenyl and benzyl groups are optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₆ perfluoroalkyl, C₁-C₆ alkoxy, -OH, -NH₂, or -NO₂;

R₂ is hydrogen, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, hydroxy, -NH₂, or -NO₂; and

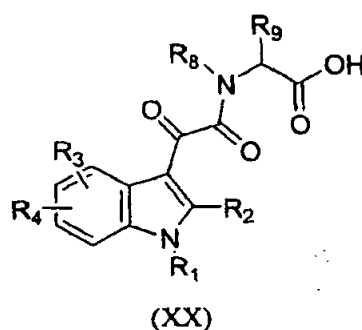
R₃ is hydrogen, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, hydroxy, -NH₂, -NO₂, phenyl, benzyl, benzyloxy, pyridinyl, or -CH₂-pyridinyl, wherein the rings of these groups are optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from phenyl, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₆ perfluoroalkyl, C₁-C₆ alkoxy, -OH, -NH₂, or -NO₂.

40. The pharmaceutical composition of claim 39 wherein the compound of formula (XIV) or (XV) is

- (a) 9-(4-Methylbenzyl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,9-dihydropyrano[3,4-b]indole-3,4-dione;
- (b) 9-Benzyl-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,9-dihydropyrano[3,4-b]indole-3,4-dione;
- (c) 9-(4-Methylbenzyl)-6-(3-Methylphenyl)-1,9-dihydropyrano[3,4-b]indole-3,4-dione;
- (d) 9-(4-tert-butylbenzyl)-6-(3-Methylphenyl)-1,9-dihydropyrano[3,4-b]indole-3,4-dione;
- (e) 6-(Benzyloxy)-9-(4-methylbenzyl)-1,9-dihydropyrano[3,4-b]indole-3,4-dione;

- (f) 6-(Benzyloxy)-1,9-dihydropyrano[3,4-b]indole-3,4-dione;
 (g) 6-(Benzyloxy)-9-(4-tertbutylbenzyl)-1,9-dihydropyrano[3,4-b]indole-3,4-dione;
 (h) 9-(4-tertbutylbenzyl)-6-hydroxy-1,9-dihydropyrano[3,4-b]indole-3,4-dione;
 (i) 9-benzyl-6-(4-chlorophenyl)-1,9-dihydropyrano[3,4-b]indole-3,4-dione;
 (j) [1-benzyl-5-(4-chlorophenyl)-2-(hydroxymethyl)-1*H*-indole-3-yl](oxo)acetic acid;
 (k) [1-benzyl-5-(1,1-biphenyl-4-yl)-2-(hydroxymethyl)-1*H*-indole-3-yl](oxo)acetic acid;
 (l) 9-benzyl-6-(3-Methylphenyl)-1,9-dihydropyrano[3,4-b]indole-3,4-dione; or
 (m) 9-benzyl-6-(1-1-bi-phenyl-4-yl)-1,9-dihydropyrano[3,4-b]indole-3,4-dione; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or ester form thereof.

41. A pharmaceutical composition, useful for the treatment of muscle damage, muscle wasting, muscle degeneration, muscle atrophy or reduced rate of muscle repair, wherein said composition comprises an effective amount of a compound of formula (XX), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, and at least one pharmaceutically acceptable excipient:



wherein:

R_1 is C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, $-CH_2$ - C_3 - C_6 cycloalkyl, pyridinyl, $-CH_2$ -pyridinyl, phenyl or benzyl, the rings of the cycloalkyl, pyridinyl, phenyl and benzyl groups are optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from the group consisting of halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 perfluoroalkyl, $-O$ - C_1 - C_3 perfluoroalkyl, C_1 - C_3 alkoxy, $-OH$, $-NH_2$, and $-NO_2$;

R_2 is hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, $-CH_2$ - C_3 - C_6 cycloalkyl, or C_1 - C_3 perfluoroalkyl;

R_3 is hydrogen, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 perfluoroalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 cycloalkyl, $-CH_2$ - C_3 - C_6 cycloalkyl, $-NH_2$, or $-NO_2$;

R₄ is phenyl, benzyl, benzyloxy, pyridinyl, or -CH₂-pyridinyl, wherein the rings of these groups are optionally substituted by 1 to 3 groups selected from the group consisting of halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, -O-C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ alkoxy, -OH, -NH₂, and -NO₂;

R₈ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -CH₂-C₃-C₆ cycloalkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, aryl, substituted aryl, alkyl-aryl, or substituted alkyl-aryl; and

R₉ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ branched alkyl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, 4-hydroxybenzyl, 3-indolylmethylene, 4-imidazolylmethylene, HSCH₂-, CH₃SCH₂CH₂-, H₂NC(=O)CH₂-, H₂NC(=O)CH₂CH₂-, HO₂CCH₂-, HO₂CCH₂CH₂-, H₂NCH₂CH₂CH₂CH₂-, H₂NC(=NH)NHCH₂CH₂CH₂-, or taken together with R₈, -CH₂CH₂CH₂-.

42. The pharmaceutical composition of claim 41 wherein the compound of formula (XX) is

- (a) [[[1-(4-*tert*-butylbenzyl)-5-(3-methylphenyl)-1*H*-indol-3-yl](oxo)acetyl]amino]acetic acid;
- (b) 2-[(2-{1-Benzyl-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1*H*-indol-3-yl}-2-oxoacetyl)amino]acetic acid; or
- (c) 2-[(2-{1-Benzyl-5-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-1*H*-indol-3-yl}-2-oxoacetyl)(methyl)amino]acetic acid; or a pharmaceutically acceptable salt or ester form thereof.

43. The pharmaceutical composition of any one of claim 26 to 42, wherein said composition is in the form of a tablet or capsule.

44. The pharmaceutical composition of any one of claim 26 to 42, wherein said muscle wasting, muscle degeneration, muscular atrophy, or reduced rate of muscle repair is caused by or associated with muscular dystrophy.

45. The pharmaceutical composition of claim 44, wherein said muscular dystrophy is Duchenne's, Becker's, distal, ocular, Emery-Dreifuss, facioscapulohumeral, Fukuyama congenital, limb-girdle, myotonic, oculopharyngeal or severe childhood autosomal recessive.

46. The pharmaceutical composition of claim 45, wherein said muscular dystrophy is Duchenne's.

47. Use of a compound of formula (I) as shown and defined in claim 26 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof in the manufacture of a medicament for treating muscle damage, muscle wasting, muscle degeneration, muscle atrophy or reduced rate of muscle repair.
48. Use of a compound of formula (VII) as shown and defined in claim 35 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof in the manufacture of a medicament for treating muscle damage, muscle wasting, muscle degeneration, muscle atrophy or reduced rate of muscle repair.
49. Use of a compound of formula (XI) as shown and defined in claim 37 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof in the manufacture of a medicament for treating muscle damage, muscle wasting, muscle degeneration, muscle atrophy or reduced rate of muscle repair.
50. Use of a compound of formula (XIV) or (XV) as shown and defined in claim 39 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof in the manufacture of a medicament for treating muscle damage, muscle wasting, muscle degeneration, muscle atrophy or reduced rate of muscle repair.
51. Use of a compound of formula (XX) as shown and defined in claim 41 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof in the manufacture of a medicament for treating muscle damage, muscle wasting, muscle degeneration, muscle atrophy or reduced rate of muscle repair.
52. The use of any one of claim 47 to 51, wherein said muscle wasting, muscle degeneration, muscular atrophy, or reduced rate of muscle repair is caused by or associated with muscular dystrophy.
53. The use of claim 52, wherein said muscular dystrophy is Duchenne's, Becker's, distal, ocular, Emery-Dreifuss, facioscapulohumeral, Fukuyama congenital, limb-girdle, myotonic, oculopharyngeal or severe childhood autosomal recessive.
54. The use of claim 52, wherein said muscular dystrophy is Duchenne's.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

ABERMAN, Leslie, E.
Woodcock Washburn LLP
2929 Arch Street
Suite 1200
Philadelphia, PA 19104-2891
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 25 June 2007 (25.06.2007)	
Applicant's or agent's file reference AM102262 (4033)	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2007/005069	International filing date (day/month/year) 26 February 2007 (26.02.2007)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 27 February 2006 (27.02.2006)
Applicant WYETH et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
27 February 2006 (27.02.2006)	60/777,521	US	15 June 2007 (15.06.2007)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nora Lindner
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 82 70 Telephone No. +41 22 338 74 02

PATENT COOPERATION TREA

PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
WOODCOCK WASHBURN LLP
Attn: Lucci, Joseph
Cira Centre, 12th floor
2929 Arch Street,
Philadelphia, PA 19104-2891
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED
FEB 01 2008
DOCKET DEPT
WV/KMM

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference AM102262 (4033) NYNC-4033	Date of mailing (day/month/year) 29/01/2008
International application No. PCT/US2007/005069	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below International filing date (day/month/year) 26/02/2007
Applicant WYETH	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

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

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

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

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

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

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

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

PATENT COOPERATION TREA

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM102262 (4033)	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2007/005069	International filing date (day/month/year) 26/02/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 27/02/2006
Applicant WYETH		

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

This international search report consists of a total of 4 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/005069

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/405

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)

A61K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/000253 A (WYETH CORP [US]) 3 January 2003 (2003-01-03) page 3, line 16 - page 9, line 19	1-54
A	X KOH T J; BRYER S C; PUCCI A M; SISSON T H: "Mice deficient in plasminogen activator inhibitor-1 have improved skeletal muscle regeneration" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY - CELL PHYSIOLOGY, vol. 289, no. 1, July 2005 (2005-07), pages C217-C223, XP002464669 ISSN: 0363-6143 the whole document ----- -/-	1-54

☒ 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.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 January 2008

Date of mailing of the international search report

29/01/2008

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

Engl, Brigitte

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

00052

International application No

PCT/US2007/005069

C(Continuation), DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
3 A	FIBBI G; D'ALESSIO S; PUCCI M; CERLETTI M: "Growth factor-dependent proliferation and invasion of muscle satellite cells require the cell-associated fibrinolytic system" BIOLOGICAL CHEMISTRY, WALTER DE GRUYTER GMBH & CO., BERLIN, DE, vol. 383, no. 1, January 2002 (2002-01), pages 127-136, XP002404532 ISSN: 1431-6738 the whole document	1-54
4 A	SUELVE M; VIDAL B; RUIZ V; BAEZA-RAJA B; DIAZ-RAMOS A; CUARTAS I; LLUIS F; PARRA M; JARDI M; LOPEZ-ALEMANY R; SERRANO A; MUNOZ-CANOVES P: "The plasminogen activation system in skeletal muscle regeneration: Antagonistic roles of urokinase-type plasminogen activator (UPA) and its inhibitor (PAI-1)" FRONTIERS IN BIOSCIENCE, vol. 10, no. Suppl. S, September 2005 (2005-09), pages 2978-2985, XP009094536 ISSN: 1093-9946	1-54

70953

International application No

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03000253	A	03-01-2003	AT 367812 T	15-08-2007
			DK 1397130 T3	12-11-2007
			EP 1397130 A1	17-03-2004
			JP 2004534817 T	18-11-2004

PATENT COOPERATION TREATY

83854

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2007/005069

International filing date (day/month/year)
26.02.2007

Priority date (day/month/year)
27.02.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/405

Applicant
WYETH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) 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

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Engl. Brigitte

Telephone No. +49 89 2399-8283



00055

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/005069

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ 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 (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ 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 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/005069

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-54</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-54</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-54: see Separate Sheet</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/US2007/005069

Concerning Section V:

The following prior art is cited from the International Search Report:

- D1: WO 03/000253 A (WYETH CORP [US]) 3 January 2003 (2003-01-03)
- D2: KOH T J; BRYER S C; PUCCI A M; SISSON T H: "*Mice deficient in plasminogen activator inhibitor-1 have improved skeletal muscle regeneration*" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY - CELL PHYSIOLOGY, vol. 289, no. 1, July 2005 (2005-07), pages C217-C223, XP002464669 ISSN: 0363-6143
- D3: FIBBI G; D'ALESSIO S; PUCCI M; CERLETTI M: "*Growth factor-dependent proliferation and invasion of muscle satellite cells require the cell-associated fibrinolytic system*" BIOLOGICAL CHEMISTRY, WALTER DE GRUYTER GMBH & CO., BERLIN, DE, vol. 383, no. 1, January 2002 (2002-01), pages 127-136, XP002404532 ISSN: 1431-6730
- D4: SUELVE M; VIDAL B; RUIZ V; BAEZA-RAJA B; DIAZ-RAMOS A; CUARTAS I; LLUIS F; PARRA M; JARDI M; LOPEZ-ALEMANY R; SERRANO A; MUNOZ-CANOVES P: "*The plasminogen activation system in skeletal muscle regeneration: Antagonistic roles of urokinase-type plasminogen activator (UPA) and its inhibitor (PAI-1)*" FRONTIERS IN BIOSCIENCE, vol. 10, no. Suppl. S, September 2005 (2005-09), pages 2978-2985, XP009094536 ISSN: 1093-9946

D1 discloses indolyl-carboxylic acids which are PAI-1 inhibitors for treating conditions resulting from fibrinolytic disorders.

D2 suggests that PAI-1 deficiency promotes muscle regeneration.

D3 suggests that high PAI-1 may be exploited to promote survival of myoblasts in Duchenne muscular dystrophy.

D4 reports that the plasminogen activation system is involved in skeletal muscle regeneration.

The present claimed use of PAI-1 inhibitors known in principle from D1 for promoting muscle repair and treating muscle damage was neither taught nor suggested in the

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/005069

available prior art. Novelty and inventive step (Article 33 (2) and (3) PCT) can therefore be acknowledged.

Claims 1-25 might be objected to because they are directed to methods of therapeutic treatment.

INHIBIDORES DE PAI-1 PARA TRATAMIENTO DE AFECCIONES MUSCULARES**REFERENCIA CRUZADA A LA SOLICITUD RELACIONADA**

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional No. 60/777,521, presentada en Febrero 27, 2006, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

CAMPO

10

 Esta invención describe métodos novedosos para tratar daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular asociada con varias afecciones tal como distrofia muscular, a
15 través del uso de inhibidores PAI-1 de molécula pequeña.

ANTECEDENTE

 Existen actualmente pocos tratamientos para afecciones
20 perjudiciales del músculo, que incluyen, por ejemplo, daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular. Tales afecciones perjudiciales del músculo pueden resultar de afecciones normales por uso o trauma, o bastante frecuentemente a
25 través de estados crónicos de enfermedad. Uno de tales estados crónicos de la enfermedad con implicaciones muy serias y de particular importancia para esta invención es la distrofia muscular, una enfermedad genética severa que se asocia con atrofia muscular progresiva que tiene formas separadas y

diversas. La distrofia muscular de Duchenne (DMD) resulta de mutaciones en la proteína distrofina, que finalmente conduce a atrofia musculoesquelética severa progresiva y muerte en ancianos. La cardiomiopatía también se observa en DMD. Los
5 mecanismos precisos para la progresión de la enfermedad se desconocen, y sin embargo no se han desarrollado adecuadamente modalidades de tratamiento. El panorama para cualquiera que sufre de distrofia muscular dada se correlaciona con el grado de severidad de su enfermedad. Algunos pueden vivir una vida normal
10 y sufrir de síntomas moderados mientras que aquellos afligidos con formas más severas de la enfermedad pueden enfrentar un panorama considerablemente poco prometedor. Las modalidades de tratamiento típicas incluyen ejercicio de rehabilitación, terapia física y similares. La cirugía ortopédica correctiva se emplea en
15 algunos casos y se pueden utilizar glucocorticoides para evitar la atrofia muscular progresiva en DMD, pero la administración crónica de tales agentes se asocia con una plétora de efectos colaterales bien documentados. Claramente hay una necesidad actual y urgente para nuevos tratamientos para esta enfermedad
20 debilitante. Esta invención supera estos y otros importantes fines.

RESUMEN DE LA INVENCION

25 Esta invención proporciona, *inter alia*, métodos para tratar daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular que comprende administrar una cantidad efectiva de un

compuesto de un inhibidor PAI, como se proporciona aquí, a un mamífero en necesidad de este.

La invención también proporciona, *inter alia*, composiciones farmacéuticas útiles para tratar daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular que comprende un inhibidor PAI, como se proporciona aquí, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

La invención también proporciona, *inter alia*, usos de compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención en la fabricación de un medicamento para tratar daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular.

15

DESCRIPCIÓN DE MODALIDADES ILUSTRATIVAS

La presente invención proporciona, *inter alia*, métodos para tratar daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular que comprende administrar un inhibidor PAI-1 a un mamífero en necesidad de este.

20

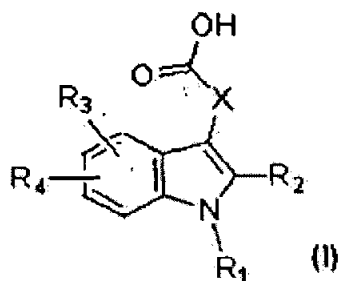
En algunas modalidades, los inhibidores PAI-1 útiles para los métodos de esta invención tienen un peso molecular de menos de 1,000.

25

En algunos aspectos, los inhibidores PAI-1 útiles en los métodos de esta invención se describen en US20060014725, US20050215626, US20050119327, US20050119326, US20050119296, US20050113439, US20050113438, US20050113438, US20050113436, 5 US20050113428, US20050096377, US20050070592, US20050070587, US20050070585, US20050070584, US20040266733, US20040138283, US20040122070, US20040116504, US20040116488, US20030125371, US20030045560, US20030032626, US20030018067, y US20030013732, que se incorporan como referencia en su totalidad para todos los 10 propósitos.

En algunos aspectos, esta invención describe un método para tratar daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación 15 muscular, en donde dicho método comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de este, a un mamífero en necesidad de este:

20



25 en donde:

X es un enlace químico, $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-$;

R_1 es alquilo C_1-C_8 , $(-CH_2)_n$ -cicloalquilo C_3-C_6 , en donde n es un entero de 0 a 3, piridinilo, $-CH_2$ -piridinilo, fenilo o bencilo, los anillos de los grupos cicloalquilo, piridinilo, fenilo y bencilo se sustituyen opcionalmente por, de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_4 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , -OH, $-NH_2$, o $-NO_2$;

R_2 es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-CH_2OH$ o CH_2OAc ;

10

R_3 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquenilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquenilo C_3-C_6 , $-NH_2$, o $-NO_2$;

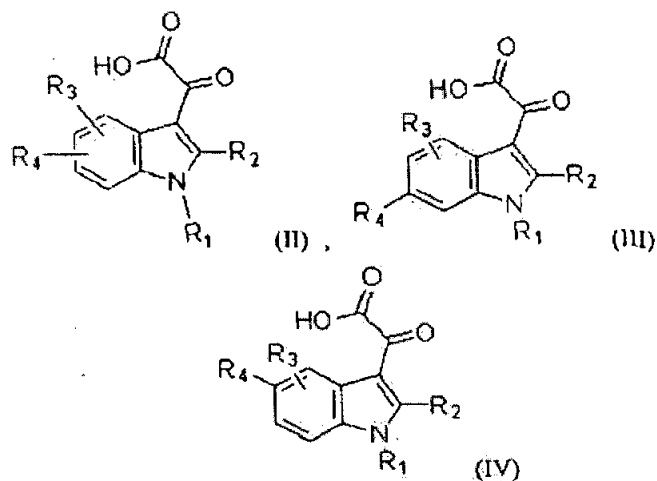
15

R_4 es cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquenilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquenilo C_3-C_6 , fenilo, bencilo, piridinilo, o $-CH_2$ -piridinilo, con los anillos de estos grupos siendo opcionalmente sustituidos por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_4 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , -OH, $-NH_2$, $-NO_2$ o (CO)alquilo C_1-C_6 .

20

Los compuestos de fórmula (I) incluyen los siguientes compuestos, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o formas de éster de estos, de las fórmulas (II), (III) y (IV):

25



10 en donde:

R₁, R₂, R₃, y R₄ son como se definió previamente para la fórmula (I).

15 Los compuestos de ejemplo de las fórmulas I, II, III, y IV incluyen aquellos en los que:

20 R₁ es alquilo C₁-C₈, (-CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₆, en donde n es un entero de 0 a 3, piridinilo, -CH₂-piridinilo, fenilo o bencilo, los anillos de los grupos cicloalquilo, piridinilo, fenilo y bencilo se sustituyen opcionalmente por, de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -OH, -NH₂, o -NO₂;

25 R₂ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, -CH₂OH o CH₂OAc;

R_3 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquenilo C_4-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquenilo C_4-C_6 , $-NH_2$, o $-NO_2$; y

5 R_4 es fenilo sustituido por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_4 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , -OH, $-NH_2$, $-NO_2$ o (CO)alquilo C_1-C_6 ; o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de estos. En ciertas modalidades, R_4 está en la posición
10 4, 5, o 6.

Los compuestos de ejemplo de las fórmulas I, II, III, y IV incluyen aquellos en los cuales:

15 R_1 es alquilo C_1-C_8 , $(-CH_2)_n$ -cicloalquilo C_3-C_6 , en donde n es un entero de 0 a 3, o bencilo, los anillos de los grupos cicloalquilo, piridinilo, fenilo y bencilo se sustituyen opcionalmente por, de 1 a 3 grupos seleccionados de, halógeno, alquilo C_1-C_4 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 ,
20 o alcoxi C_1-C_3 ;

R_2 es H, $-CH_2OH$ o CH_2OAc ;

R_3 es H;

25

R_4 es fenilo opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 o (CO)alquilo C_1-C_6 ; o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de

estos. En ciertas modalidades, R_4 es fenilo sustituido por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 o (CO)alquilo C_1-C_6 .

5

Los compuestos de ejemplo de las fórmulas I, II, III, y IV incluyen aquellos en los cuales:

R_1 es bencilo, el grupo bencilo se sustituye opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_4 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 , o alcoxi C_1-C_3 ;

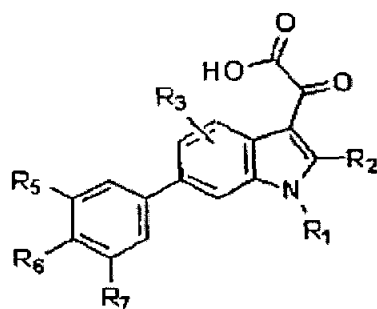
R_2 es H;

15 R_3 es H; y

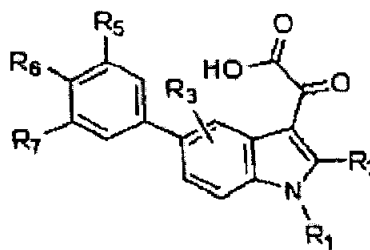
R_4 es fenilo opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 o (CO)alquilo C_1-C_6 ; o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de estos. En ciertas modalidades, R_4 es fenilo sustituido por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 o (CO)alquilo C_1-C_6 .

25

Los compuestos de fórmula (I) incluyen los siguientes compuestos, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o formas de éster de estos, de fórmula (V) o fórmula (VI):



(V)



(VI)

en donde:

10 R_1 es alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , o bencilo, los anillos de los grupos cicloalquilo y bencilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_4 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , -OH, $-NH_2$, o $-NO_2$;

15

R_2 es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , o perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

20 R_3 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , $-NH_2$, o $-NO_2$; y

25 R_5 , R_6 y R_7 son independientemente H, halógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , -OH, $-NH_2$, o $-NO_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de estos. En ciertas modalidades, por lo menos uno de R_5 , R_6 y R_7 no es H.

Los compuestos de ejemplo de las fórmulas V y VI incluyen aquellos en los cuales:

R₁ es bencilo, el grupo bencilo se sustituye opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-perfluoroalquilo C₁-C₃, o alcoxi C₁-C₃;

R₂ es H;

10 R₃ es H; y

R₅, R₆ y R₇ son independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-perfluoroalquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃; o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de estos. En ciertas modalidades, por lo menos uno de R₅, R₆ y R₇ no es H.

Los compuestos de ejemplo de fórmula I incluyen:

20 Ácido {1-Metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Etil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Etil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

25 ácido {1-Bencil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Bencil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-[4-(terc-Butil)bencil]-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-[4-(terc-Butil)bencil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-

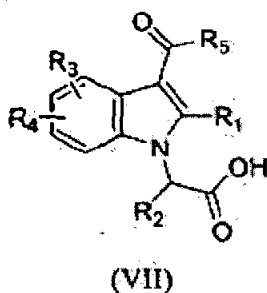
il}(oxo)acético; ácido {1-Bencil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {6-[4-(terc-Butil)fenil]-1-metil-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [5-(4-Acetilfenil)-1-bencil-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Bencil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido 1-Bencil-5-[4-(terc-butyl)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-Bencil-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Bencil-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Bencil-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-Bencil-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-(4-terc-Butilbencil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Bencil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-Bencil-6-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Bencil-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-(4-Metilbencil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-(4-Fluorobencil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-Butil-5-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-Butil-5-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-Butil-5-(3-metoxifenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-Butil-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Butil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-{4-terc-Butilbencil)-5-(3-metilfenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(3-metoxifenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(4-terc-butylfenil)-1H-indol-3-

il] (oxo)acético; ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(3-clorofenil)-
1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(4-
clorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [1-(4-terc-
Butilbencil)-5-(2-metilfenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido
5 {1-(2-Etilbutil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-
il} (oxo)acético; ácido {2-[(Acetiloxi)metil]-1-(4-metilbencil)-5-
[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético; ácido {2-
(Hidroximetil)-1-(4-metilbencil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-
indol-3-il} (oxo)acético; ácido {2-[(Acetiloxi)metil]-1-bencil-5-
10 [4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético; ácido {1-
Bencil-2-(hidroximetil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-
il} (oxo)acético; ácido [5-(3-Clorofenil)-1-ciclopentil-1H-indol-
3-il]-oxo-acético; ácido [5-(3-clorofenil)-1-(ciclobutilmetil)-
1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(3-clorofenil)-1-(3-
15 metilciclopropil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(3-
clorofenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido
[5-(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentil)-1H-indol-3-
il] (oxo)acético; ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-
(ciclobutilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(4-
20 trifluorometilfenil)-1-(3-metilciclopentil)-1H-indol-3-
il] (oxo)acético; ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-
(ciclohexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(4-
trifluorometilfenil)-1-(ciclopentilpropil)-1H-indol-3-
il] (oxo)acético; ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-
25 (ciclopentil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(3-
trifluorometilfenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-3-
il] (oxo)acético; ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(3-
metilciclopentil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(3-
trifluorometilfenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-indol-3-

il] (oxo)acético; ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentilpropil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; o ácido [5-(4-metoxifenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster o solvato de estos.

Los métodos para sintetizar los compuestos de fórmula I se proporcionan en la Patente US No. 7,074,817, incorporada aquí como referencia en su totalidad y para todos los propósitos, y por eso no describen aquí.

En algunos aspectos, esta invención describe un método para tratar daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular, en donde dicho método comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (VII), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de este, a un mamífero en necesidad de este:



en donde:

R_1 es hidrógeno, alquilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2-$ cicloalquilo C_3-C_6 , o perfluoroalquilo C_1-C_3 , en donde los grupos alquilo y cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, $-CN$, alcoxi C_1-C_6 , $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$;

R_2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2-$ cicloalquilo C_3-C_6 , tienilo, CH_2- tienilo, furanilo, CH_2 -furanilo, oxazoilo, CH_2 -oxazoilo, fenilo, bencilo, CH_2 -naftilo, en donde el
5 grupo alquilo y los anillos de los grupos cicloalquilo, tienilo, furanilo, oxazoilo, fenilo, bencilo, y naftilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-O$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-S$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , $-OCHF_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-CO_2R_6$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$;
10

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , $-NH_2$, o $-NO_2$;
15

R_4 es alquilo C_3-C_8 , alquenoilo C_3-C_6 , alquinilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , tienilo, furanilo, oxazoilo, fenilo, benzo[b]furano-2-ilo, benzo[b]tien-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, naftilo, en donde los grupos alquilo y
20 los anillos de los grupos cicloalquilo, tienilo, furanilo, oxazoilo, fenilo, benzofuranilo, benzotienilo, y naftilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-O$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-S$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , $-OCHF_2$, $-CN$, $-COOH$, CH_2CO_2H , $-C(O)CH_3$, $-C(O)OR_6$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$;
25

R_5 es alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , piridinilo, $-CH_2$ -piridinilo, tienilo, CH_2 -tienilo, furanilo,

CH₂-furanilo, oxazoilo, CH₂-oxazoilo, fenilo, bencilo, benzo[b]furano-2-ilo, benzo[b]tien-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, naftilo, CH₂-naftilo, 9H-fluoren-1-ilo, 9H-fluoren-4-ilo, 9H-fluoren-9-ilo, 9-fluorenona-1-ilo, 9-fluorenona-2-ilo, 9-fluorenona-4-ilo, CH₂-9H-fluoren-9-ilo, en donde el grupo alquilo y los anillos de los grupos cicloalquilo, piridinilo, tienilo, furanilo, oxazoilo, fenilo, bencilo, benzofuranilo, benzotienilo, naftilo, fluorenilo, y fluorenona se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃, 5 cicloalquilo C₃-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-perfluoroalquilo C₁-C₃. -S-perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fenoxi, -OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -CO₂R₆, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o -NO₂, en donde el grupo fenoxi se sustituye opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃, o 10 perfluoroalquilo C₁-C₃; y

R₆ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, o bencilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de estos.

20

Compuestos de ejemplo de fórmula VII incluyen aquellos en los cuales R₁-R₃ y R₅-R₆ son como se define aquí para la fórmula VII, y R₄ es tienilo, furanilo, oxazoilo, fenilo, benzo[b]furano-2-ilo, benzo[b]tien-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, o naftilo, en 25 donde los anillos de los grupos tienilo, furanilo, oxazoilo, fenilo, benzofuranilo, benzotienilo, y naftilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-perfluoroalquilo C₁-C₃, -S-perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -OCHF₂, -CN, -COOH, -

$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, o $-\text{NO}_2$.

Los compuestos de ejemplo de fórmula (VII) incluyen:

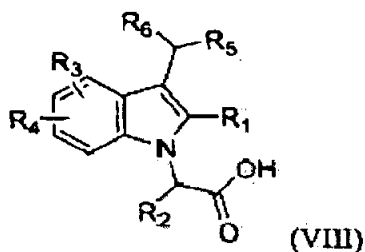
5

Ácido [3-(4-clorobenzoil)-5-(4-clorofenil)-1H-indol-1-il]acético; ácido [3-(Benzo[b]tiofen-2-carbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-indol-1-il]-acético; ácido [3-(4-clorobenzoil)-5-(4-metilfenil)-1H-indol-1-il]-acético; o una sal
10 farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de estos.

Los métodos para sintetizar los compuestos de fórmula I se proporcionan en la Publicación US No. 20040122070, incorporada aquí como referencia en su totalidad y para todos los propósitos,
15 y por eso no describen aquí.

En algunos aspectos, esta invención describe un método para tratar daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación
20 muscular, en donde dicho método comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (VIII), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de este, a un mamífero en necesidad de este:

25



en donde:

R_1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2-$ cicloalquilo C_3-C_6 , o perfluoroalquilo C_1-C_3 , en donde los grupos
5 alquilo y cicloalquilo se sustituyen opcionalmente por halógeno, $-CN$, alcoxi C_1-C_6 , $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$;

R_2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2-$ cicloalquilo C_3-C_6 , tienilo, CH_2 -tienilo, furanilo, CH_2 -furanilo,
10 oxazoilo, CH_2 -oxazoilo, fenilo, bencilo, o CH_2 -naftilo; en donde el grupo alquilo y los anillos de los grupos cicloalquilo, tienilo, furanilo, oxazoilo, fenilo, bencilo, y naftilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-O-$
15 perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-S$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , $-OCHF_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OR_7$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$;

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo
20 C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , o $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 ;

R_4 es alquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , tienilo, CH_2 -tienilo, furanilo, oxazoilo, fenilo, benzo[b]furano-2-ilo, benzo[b]tien-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo,
25 o naftilo; en donde el grupo alquilo y los anillos de los grupos cicloalquilo, tienilo, furanilo, oxazoilo, fenilo, benzofuranilo, benzotienilo, y naftilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-O$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-S$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi

C₁-C₃, -OCHF₂, -C(O)CH₃, -C(O)OR₇, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o
-NO₂;

R₅ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-
5 C₆, piridinilo, -CH₂-piridinilo, tienilo, CH₂-tienilo, furanilo,
CH₂-furanilo, oxazoilo, CH₂-oxazoilo, fenilo, bencilo,
benzo[b]furano-2-ilo, benzo[b]tien-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo,
naftilo, CH₂-naftilo, 9H-fluoren-1-ilo, 9H-fluoren-4-ilo, 9H-
fluoren-9-ilo, 9-fluorenona-1-ilo, 9-fluorenona-2-ilo, 9-
10 fluorenona-4-ilo, o CH₂-9H-fluoren-9-ilo; en donde el grupo
alquilo y los anillos de los grupos cicloalquilo, piridinilo,
tienilo, furanilo, oxazoilo, fenilo, bencilo, benzofuranilo,
benzotienilo, naftilo, fluorenilo, y fluorenona se sustituyen
opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno,
15 alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-
perfluoroalquilo C₁-C₃, -S-perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -
OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -C(O)OR₇, -C(O)NH₂, -
S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, -NO₂, o fenoxi, el grupo fenoxi se sustituye
adicional y opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de
20 halógeno, alquilo C₁-C₃, o perfluoroalquilo C₁-C₃;

R₆ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-
cicloalquilo C₃-C₆, piridilo, tienilo, CH₂-tienilo, furanilo, CH₂-
furanilo, oxazoilo, CH₂-oxazoilo, fenilo, bencilo,
25 benzo[b]furano-2-ilo, benzo[b]tien-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo,
CH₂-1-naftilo, o CH₂-2-naftilo; en donde el grupo alquilo y los
anillos de los grupos cicloalquilo, tienilo, furanilo, oxazoilo,
fenilo, bencilo, benzofuranilo, benzotienilo, y naftilo se
sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de

halógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 , -S-perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , -OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -C(O)OR₇, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o -NO₂;

5

o R₅ y R₆ tomados juntos son cicloalquilo C_3-C_6 , 3-indan-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, croman-4-ilo, 4H-cromen-4-ilo, tiocroman-4-ilo, 9H-fluoren-9-ilo, 9,10-dihidroantracen-9-ilo, 9H-xanten-9-ilo, 9H-tioxanten-9-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-
 10 benzociclohepten-5-ilo, o 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilo, en donde estos grupos se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 , -S-perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , -
 15 OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -C(O)OR₇, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o -NO₂; y

R₇ es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , -CH₂-cicloalquilo C_3-C_6 , o bencilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de
 20 éster, o solvato de estos.

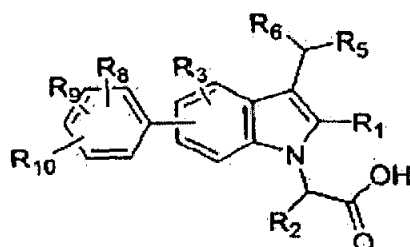
Los compuestos de ejemplo de fórmula VIII incluyen aquellos en los cuales R₁-R₃ y R₅-R₇ son como se define aquí para la fórmula VIII, y

25

R₄ es tienilo, furanilo, oxazoilo, fenilo, benzo[b]furano-2-ilo, benzo[b]tien-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, o nafti; en donde los anillos de los grupos tienilo, furanilo, oxazoilo, fenilo, benzofuranilo, benzotienilo, y naftilo se sustituyen

opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-perfluoroalquilo C₁-C₃, -S-perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, CO₂R₇, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o -NO₂; o
 5 una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de estos.

Los compuestos de fórmula (VIII) incluyen los siguientes compuestos, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o formas
 10 de éster de estos, de fórmula (IX):



(IX)

en donde:

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, o perfluoroalquilo C₁-C₃, en donde los grupos
 20 alquilo y cicloalquilo se sustituyen opcionalmente por halógeno, -CN, alcoxi C₁-C₆, -OH, -NH₂, o -NO₂;

R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, o -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, en donde el grupo alquilo y los anillos de
 25 los grupos cicloalquilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-perfluoroalquilo C₁-C₃, -S-perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -C(O)OR₇, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o -NO₂;

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxí C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , o $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 ;

5 R_5 es alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo, bencilo, naftilo, o CH_2 -naftilo, en donde el grupo alquilo y los anillos de los grupos cicloalquilo, fenilo, y bencilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 ,
 10 perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-O$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-S$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxí C_1-C_3 , $-OCHF_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OR_7$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, o fenoxi; el grupo fenoxi se sustituye opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , o perfluoroalquilo C_1-C_3 ;
 15 C_3 ;

R_6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , o $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , en donde el grupo alquilo y los anillos de los grupos cicloalquilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3
 20 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-O$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-S$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxí C_1-C_3 , $-OCHF_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$;

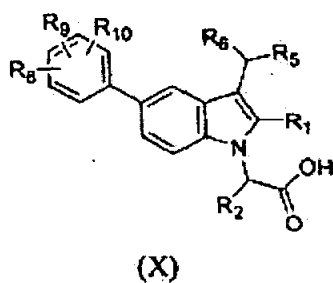
25 o R_5 y R_6 tomados juntos son un grupo cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-O$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-S$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxí C_1-C_3 , -

OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o -NO₂;

R₇ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, o bencilo; y

R₈, R₉, R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-perfluoroalquilo C₁-C₃, -S-perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -OCHF₂, -C(O)CH₃, -C(O)OR₇, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o -NO₂; o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de estos.

Los compuestos de fórmula (VIII) incluyen los siguientes compuestos, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o formas de éster de estos, de fórmula (X):



en donde:

R₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₂ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃, opcionalmente sustituido por halógeno;

R₅ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, bencilo, o tienilo, en donde el grupo alquilo y los anillos de los grupos cicloalquilo, fenilo, tienilo y bencilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de
 5 halógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-perfluoroalquilo C₁-C₃, -S-perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o -NO₂;

10 R₆ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₇ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, o bencilo; y

15 R₈, R₉, R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-perfluoroalquilo C₁-C₃, -S-perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -OCHF₂, -C(O)CH₃, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o -NO₂; o una sal farmacéuticamente aceptable o forma de éster de estos.

20

Los compuestos de ejemplo de fórmula VIII, IX, y X incluyen aquellos en los cuales R₅ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, o -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, en donde el grupo alquilo y los anillos del grupo cicloalquilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3
 25 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-perfluoroalquilo C₁-C₃, -S-perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -C(O)OR₇, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, -NO₂, o fenoxi; el grupo fenoxi se sustituye opcionalmente por de 1 a 3 grupos

seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃, o perfluoroalquilo C₁-C₃.

Compuestos de ejemplo de fórmula (VIII) incluyen:

5

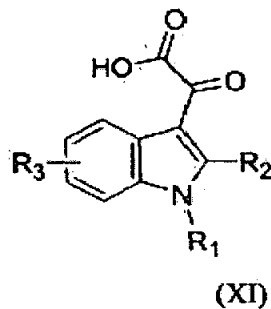
Ácido {5-(3-trifluorometoxifenil)-3-[1-(4-trifluorometilfenil)-etil]-indol-1-il}-acético; ácido {3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-1-il}acético; ácido [3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-(2,4-diclorofenil)-1H-indol-1-il]acético; ácido {3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-1-il} acético; ácido {5-(3-clorofenil)-3-[1-(2-tienil)etil]-1H-indol-1-il}acético; ácido [3-(1-feniletíl)-5-(3-trifluorometilfenil)-indol-1-il]acético; ácido [3-(1-tiofen-2-il-etil)-5-(3-trifluorometil-fenil)-indol-1-il]acético; ácido [3-(1-ciclohexil-etil)-5-(3-trifluorometil-fenil)-indol-1-il]acético; ácido [3-(4-isopropil-bencil)-5-(3-trifluorometil-fenil)-indol-1-il]acético; ácido [5-(2,4-dicloro-fenil)-3-(1,3-dimetil-butil)-indol-1-il]-acético; ácido [5-(2,4-dicloro-fenil)-3-(1-fenil-etil)-indol-1-il]-acético; ácido [3-(1-ciclohexil-etil)-5-(2,4-dicloro-fenil)-indol-1-il]-acético; ácido o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de estos.

10
15
20

Los métodos para sintetizar los compuestos de fórmula VIII se proporcionan en US20060178412, incorporada aquí como referencia en su totalidad y para todos los propósitos, y por eso no describen aquí.

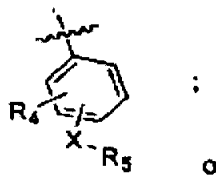
25

En algunos aspectos, esta invención describe un método para tratar daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular, en donde dicho método comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de este, a un mamífero en necesidad de este:



en donde:

R₁ es la porción:



R₁ es alquilo C₁-C₈, benzo[1,3]dioxo-5il-metilo, cicloalquilalquilo en donde la cadena alquilo es C₁-C₃, heteroarilalquilo en donde la cadena alquilo es C₁-C₃, arilalquilo en donde la cadena alquilo es C₁-C₃, preferiblemente seleccionado de bencilo, CH₂-1-naftilo, CH₂-2-naftilo, CH₂CH₂-fenilo, o CH₂CH₂-naftilo, en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, y arilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃,

haloalquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 ,
 perfluoroalcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , perfluoroalquiltio C_1-C_3 , -
 $OCHF_2$, -CN, $-C(O)CH_3$, $-CO_2R_7$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, -OH, $-NH_2$, o -
 NO_2 ;

5

R_4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 ,
 perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , perfluoroalcoxi C_1-C_3 ,
 alquiltio C_1-C_3 , perfluoroalquiltio C_1-C_3 , $-OCHF_2$, -CN, -COOH, -
 CH_2CO_2H , $-C(O)CH_3$, $-CO_2R_7$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, -OH, $-NH_2$, o $-NO_2$;

10

X es O, S, o NH;

R_5 es alquilo C_1-C_8 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-
 C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , heteroarilo, $-CH_2$ -heteroarilo,
 15 fenilo, o arilalquilo en donde la cadena alquilo es C_1-C_8 , en
 donde los anillos de los grupos cicloalquilo, heteroarilo,
 fenilo, y arilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 5 grupos
 seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 ,
 perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , perfluoroalcoxi C_1-C_3 ,
 20 alquiltio C_1-C_3 , perfluoroalquiltio C_1-C_3 , heteroarilo, $-OCHF_2$, -
 CN, -COOH, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-CO_2R_7$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, -OH, -
 NH_2 , o $-NO_2$;

R_2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , o
 25 perfluoroalquilo C_1-C_3 , en donde los grupos alquilo y
 cicloalquilo se sustituyen opcionalmente por halógeno, -CN,
 alcoxi C_1-C_6 , -COOH, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-CO_2R_7$, $-C(O)NH_2$, -
 $S(O)_2CH_3$, -OH, $-NH_2$, o $-NO_2$;

R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alquino C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, heteroarilo, o fenilo, en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, y fenilo se sustituyen
 5 opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, perfluoroalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, perfluoroalquiltio C₁-C₃, -OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -CO₂R₇, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o -NO₂;

10

o R₃ es la porción X-R₆;

R₆ es alquilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alquino C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, heteroarilo, fenilo, aril-alquilo en donde la cadena alquilo es C₁-C₈, CH₂CH₂-fenilo, o
 15 CH₂CH₂-naftilo, en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, y arilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-perfluoroalquilo C₁-C₃, -S-perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -OCHF₂, -CN, -C(O)CH₃, -CO₂R₇, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o -NO₂; y
 20

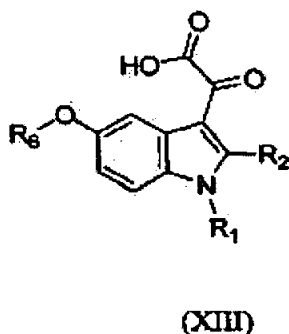
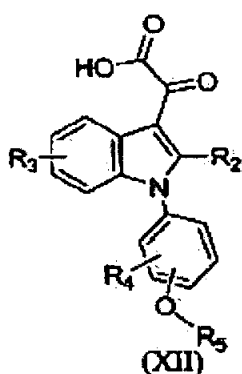
R₇ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, o aril-alquilo C₁-C₈; o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de estos.
 25

En ciertos aspectos R₁ es alquilo C₁-C₈, benzo[1,3]dioxo-5-ilmetilo, cicloalquilalquilo en donde la cadena alquilo es C₁-C₃, heteroarilalquilo en donde la cadena alquilo es C₁-C₃, bencilo,

CH₂-1-naftilo, CH₂-2-naftilo, CH₂CH₂-fenilo, o CH₂CH₂-naftilo, en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, bencilo, fenilo, y naftilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃,
 5 perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, perfluoroalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, perfluoroalquiltio C₁-C₃, -OCHF₂, -CN, -C(O)CH₃, -CO₂R₇, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o -NO₂.

Los compuestos de fórmula (XI) incluyen los siguientes
 10 compuestos, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o formas de éster de estos, de fórmula (XII) o (XIII):

15



20 en donde:

R₁ es alquilo C₁-C₈, benzo[1,3]dioxo-5il-métilo, cicloalquilalquilo en donde la cadena alquilo es C₁-C₃, heteroarilalquilo en donde la cadena alquilo es C₁-C₃,
 25 arilalquilo en donde la cadena alquilo es C₁-C₃, preferiblemente seleccionado de bencilo, CH₂-1-naftilo, CH₂-2-naftilo, CH₂CH₂-fenilo, o CH₂CH₂-naftilo, en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, heteroarilo y arilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃,

perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 , S-perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxí C_1-C_3 , -OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -CO₂R₇, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o -NO₂;

5 R_4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 , -S-perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxí C_1-C_3 , -OCHF₂, -CN, -C(O)CH₃, -CO₂R₇, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o -NO₂;

10 R_5 es alquilo C_1-C_8 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -CH₂-cicloalquilo C_3-C_6 , -CH₂-heteroarilo, o arilalquilo en donde la cadena alquilo es C_1-C_8 , en donde los anillos de los grupos cicloalquilo, heteroarilo, y arilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 5 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_8 , perfluoroalquilo
15 C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 , heteroarilo, S-perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxí C_1-C_3 , -OCHF₂, -CN, -C(O)CH₃, -CO₂R₇, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o -NO₂;

R_2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o perfluoroalquilo C_1-C_3 , en
20 donde el grupo alquilo se sustituye opcionalmente por halógeno, -CN, alcoxí C_1-C_6 , -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -CO₂R₇, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o -NO₂;

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 , alquénilo C_1-C_8 ,
25 alquínilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , -CH₂-cicloalquilo C_3-C_6 , heteroarilo, o fenilo, en donde los grupos alquilo, alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, heteroarilo, y fenilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 , -

S-perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , $-OCHF_2$, $-CN$, $-C(O)CH_3$, $-CO_2R_7$, $-S(O)_2CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$;

R_6 es alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_1-C_8 , alquinilo C_1-C_8 ,
5 cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , heteroarilo, fenilo,
aril-alquilo en donde la cadena alquilo es C_1-C_8 , CH_2CH_2 -fenilo, o
 CH_2CH_2 -naftilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo,
alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y arilo se sustituyen
opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno,
10 alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-O$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 ,
preferiblemente $-OCF_3$, $-S$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , $-OCHF_2$, $-CN$, $-C(O)CH_3$, $-CO_2R_7$, $-S(O)_2CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$; y

R_7 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-
15 C_6 , o aril-alquilo en donde la cadena alquilo es C_1-C_8 ; o una sal
farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de estos.

Los compuestos de ejemplo de la fórmula (XI), (XII), y
(XIII) incluyen aquellos en los cuales R_5 es alquilo C_1-C_8 ,
20 perfluoroalquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-
 C_6 , heteroarilo, $-CH_2$ -heteroarilo, fenilo, o arilalquilo en donde
la cadena alquilo es C_1-C_8 , en donde los anillos de los grupos
cicloalquilo, heteroarilo, fenilo, y arilo se sustituyen
opcionalmente por de 1 a 5 grupos seleccionados de halógeno,
25 alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi
 C_1-C_3 , perfluoroalcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , perfluoroalquiltio
 C_1-C_3 , $-OCHF_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-CO_2R_7$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$;

Compuestos de ejemplo de fórmula (XI) incluyen:

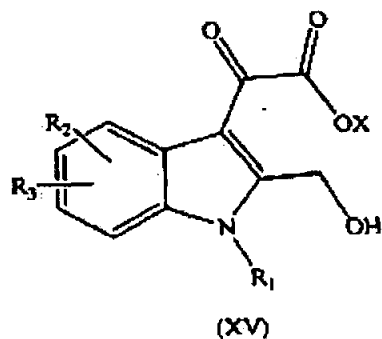
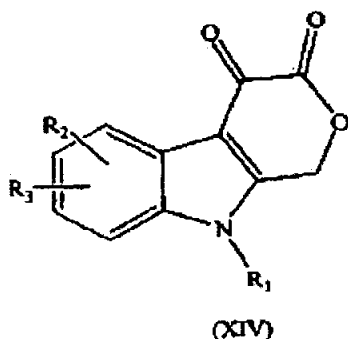
Ácido (1-{4-[(4-cianobencil)oxi]fenil}-1H-indol-3-il)(oxo)acético; ácido {1-[4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(4-cianobenciloxi)-fenil]-5-fluoro-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(3,5-dimetoxi-benciloxi)-fenil]-5-fluoro-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(3-cloro-benciloxi)fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(2,4-diclorobenciloxi)-fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {5-Cloro-1-[3-(4-ciano-benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {5-Cloro-1-[3-(3,5-dimetoxi-benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido [1-(4-{[5-(etoxicarbonil)-2-furil]metoxi}fenil)-5-fluoro-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido {1-[4-(2,6-dicloropiridin-4-ilmetoxi)-fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {5-Cloro-1-[3-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido [5-cloro-1-(3-{[5-(etoxicarbonil)-2-furil]metoxi}fenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido 5-Cloro-1-[3-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido [1,5-bis-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético; ácido [1,5-bis-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético; ácido {1-(4-fluorobencil)-5-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-1H-indol-3-il}(oxo)acético, ácido [1-bencil-5-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido (1-bencil-5-benciloxi-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido (5-

aliloxi-1-ciclobutilmetil-1H-indol-3-il)-oxo- acético; ácido (5-aliloxi-1-fenetil-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido (5-aliloxi-1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido (5-aliloxi-1-[2-(4-metoxifenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético;

5 ácido (5-aliloxi-1-[2-naftaleno-1-il-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido (5-aliloxi-1-[2-(3-trifluorometilfenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido (5-aliloxi-1-[2-(4-bromofenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido {1-[4-(4-terc-butil-benciloxi)-fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-
10 [4-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benciloxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {5-Cloro-1-[3-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benciloxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético; o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de estos.

15 Los métodos para sintetizar los compuestos de fórmula (XI) se proporcionan en la US20040138283 incorporada aquí como referencia en su totalidad y para todos los propósitos, y por eso no describen aquí.

20 En algunos aspectos, esta invención describe un método para tratar daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular, en donde dicho método comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (XIV) o (XV), o
25 una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de este, a un mamífero en necesidad de este:



5

en donde:

X es hidrógeno, un metal álcali o una porción de amina
10 básica;

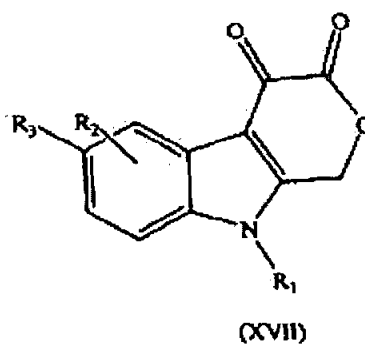
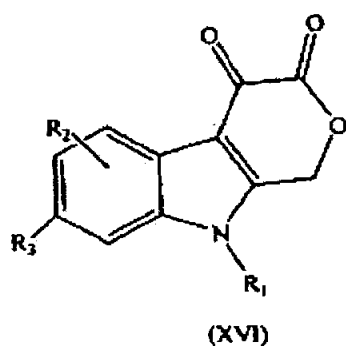
R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-
cicloalquilo C₃-C₆, piridinilo, -CH₂-piridinilo, fenilo o bencilo,
en donde los anillos de los grupos cicloalquilo, piridinilo,
15 fenilo y bencilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos
seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆,
-O-perfluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -OH, -NH₂, o -NO₂;

R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo
20 C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆,
hidroxi, -NH₂, o -NO₂;

R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo
C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆,
25 hidroxi, -NH₂, -NO₂, fenilo, bencilo, benciloxi, piridinilo, o -
CH₂-piridinilo, en donde los anillos de estos grupos se
sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de
fenilo, halógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆, -O-

perfluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de estos.

Los compuestos de fórmula (XIV) incluyen los siguientes
5 compuestos, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o formas de éster de estos, de fórmula (XVI) y (XVII):



15 en donde:

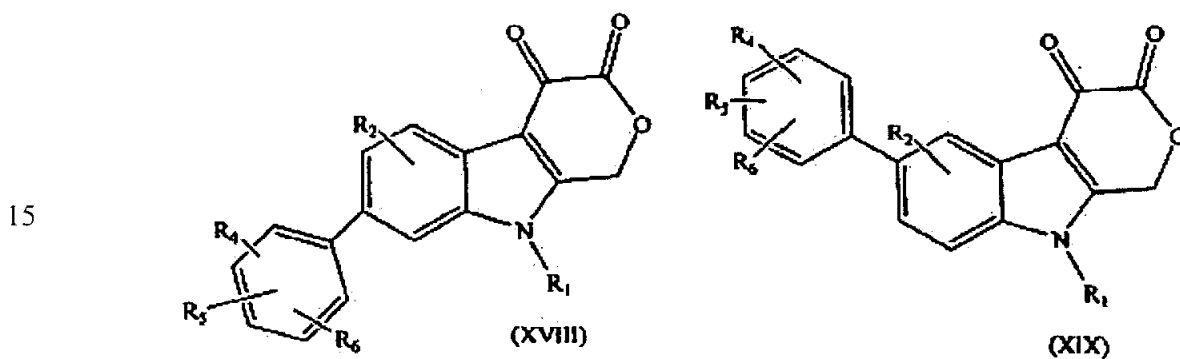
R_1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2-$ cicloalquilo C_3-C_6 , piridinilo, $-CH_2$ piridinilo, fenilo o bencilo, en donde los anillos de los grupos cicloalquilo, piridinilo, 20 fenilo y bencilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_6 , $-O$ -perfluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$;

R_2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo 25 C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , $-NH_2$, o $-NO_2$;

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 ,

hidroxi, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, fenilo, bencilo, benciloxi, piridinilo, o $-\text{CH}_2$ -piridinilo, en donde los anillos de estos grupos se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, perfluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O}$ -
 5 perfluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, o $-\text{NO}_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de estos.

Los compuestos de fórmula (XIV) incluyen los siguientes compuestos, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o formas
 10 de éster de estos, de fórmula (XVIII) y (XIX):



en donde:

20

R_1 es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, preferiblemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{CH}_2$ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o bencilo, en donde los anillos de los grupos cicloalquilo y bencilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de
 25 halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, perfluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O}$ -perfluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, o $-\text{NO}_2$;

R_2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , preferiblemente $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , hidroxilo, $-NH_2$, o $-NO_2$;

5 R_4 , R_5 y R_6 son cada uno independientemente hidrógeno, fenilo, halógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-O$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de estos.

10 Los compuestos de ejemplo de la fórmula (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), y (XIX) incluyen aquellos en los cuales R es alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , piridinilo, $-CH_2$ -piridinilo, fenilo o bencilo, en donde los anillos de los grupos cicloalquilo, piridinilo, fenilo y bencilo
15 se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_6 , $-O$ -perfluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$.

Los compuestos de ejemplo fórmula (XV) incluyen aquellos en
20 donde el metal alcali por ejemplo, sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, o similares y la porción de amina básica es, por ejemplo, amoniaco, aminas primarias, aminas secundarias, aminas terciarias, piridina, aminas aromáticas, bencilaminas, y similares.

25

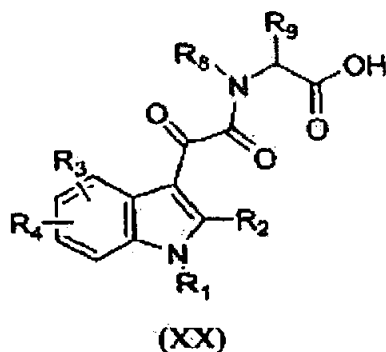
Compuestos de ejemplo de las fórmulas (XIV) y (XV) incluyen:

9-(4-Metilbencil)-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 9-Bencil-6-[4-

(trifluorometoxi) fenil]-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
 9-(4-Metilbencil)-6-(3-Metilfenil)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-
 3,3-diona; 9-(4-terc-butilbencil)-6-(3-Metilfenil)-1,9-
 dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 6-(Benciloxi)-9-(4-
 5 metilbencil)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 6-
 (Benciloxi)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 6-
 (Benciloxi)-9-(4-tercbutilbencil)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-
 3,4-diona; 9-(4-tertbutibencil)-6-hidroxi-1,9-dihidropirano[3,4-
 b]indol-3,4-diona; 9-bencil-6-(4-clorofenil)-1,9-
 10 dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; ácido [1-bencil-5-(4-
 clorofenil)-2-(hidroximetil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido
 [1-bencil-5-(1,1-bifenil-4-il)-2-(hidroximetil)-1H-indol-3-
 il](oxo)acético; 9-bencil-6-(3-Metilfenil)-1,9-dihidropirano[3,4-
 b]indol-3,4-diona; 9-bencil-6-(1-1-bi-fenil-4-il)-1,9-
 15 dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; o una sal farmacéuticamente
 aceptable, forma de éster, o solvato de estos.

Los métodos para sintetizar los compuestos de fórmula (XI)
 se proporcionan en la US20050113436 incorporada aquí como
 20 referencia en su totalidad y para todos los propósitos, y por eso
 no describen aquí.

En algunos aspectos, esta invención describe un método para
 tratar daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración
 25 muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación
 muscular, en donde dicho método comprende la administración de
 una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (XX), o una sal
 farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de este, a un
 mamífero en necesidad de este:



en donde:

10 R_1 es alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , piridinilo, $-CH_2$ -piridinilo, fenilo o bencilo, los anillos de los grupos cicloalquilo, piridinilo, fenilo y bencilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo
15 C_1-C_3 , $-O$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , $-OH$, $-NH_2$, y $-NO_2$;

R_2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , o perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

20 R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , $-NH_2$, o $-NO_2$;

R_4 es fenilo, bencilo, benciloxi, piridinilo, o $-CH_2$ -
25 piridinilo, en donde los anillos de estos grupos se sustituyen opcionalmente por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-O$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , $-OH$, $-NH_2$, y $-NO_2$;

R_8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2-$ cicloalquilo C_3-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , arilo, arilo sustituido, alquil-arilo, o alquil-arilo sustituido; y

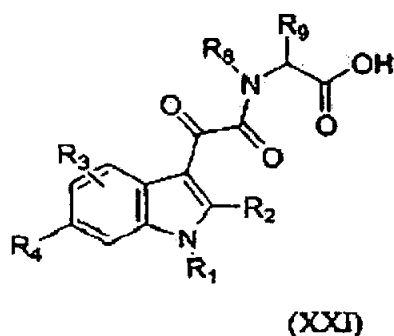
5 R_9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo ramificada C_3-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , 4-hidroxibencilo, 3-indolilimetileno, 4-imidazolilmetileno, $HSCH_2-$, $CH_3SCH_2CH_2-$, $H_2NC(=O)CH_2-$, $H_2NC(=O)CH_2CH_2-$, HO_2CCH_2- , $HO_2CCH_2CH_2-$, $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2-$, $H_2NC(=NH)NHCH_2CH_2CH_2-$, o se toman juntos con R_8 , $-CH_2CH_2CH_2-$;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de estos.

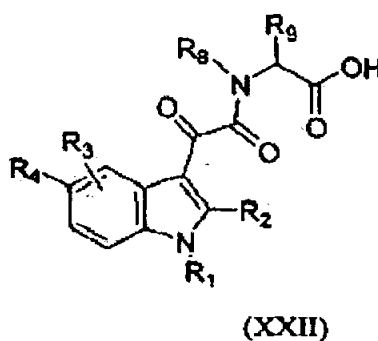
Compuestos de ejemplo de fórmula (XX) incluyen aquellos en los cuales R_9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo ramificada C_3-
 15 C_6 , 4-hidroxibencilo, 3-indolilimetileno, 4-imidazolilmetileno, $-CH_3SCH_2CH_2-$, $H_2NC(=O)CH_2-$, $H_2NC(=O)CH_2CH_2-$, HO_2CCH_2- , $HO_2CCH_2CH_2-$, $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2-$, $H_2NC(=NH)NHCH_2CH_2CH_2-$, o se toman juntos con R_8 $-CH_2CH_2CH_2-$.

20 Los compuestos de fórmula (XX) incluyen los siguientes compuestos, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o formas de éster de estos, de las fórmulas (XXI) y (XXII):

25

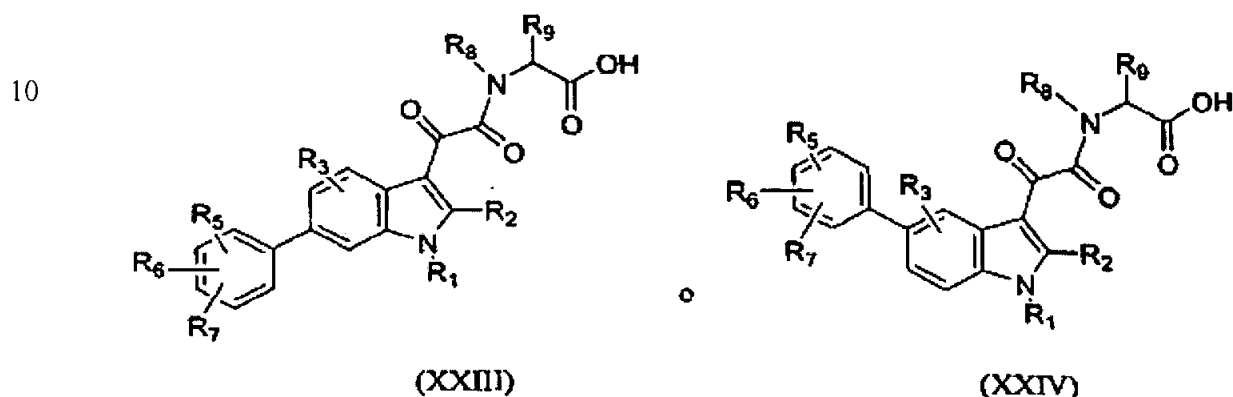


o



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_8 y R_9 son como se define aquí para un compuesto de fórmula (XX), o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de este.

5 Los compuestos de fórmula (XX) incluyen los siguientes compuestos, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o formas de éster de estos, de las fórmulas (XXIII) y (XXIV):



15

en donde:

R_1 es alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , o bencilo, en donde los anillos de los grupos cicloalquilo y bencilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-O$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 , preferiblemente $-O-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 , $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$;

25

R_2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , o perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxí C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , $-NH_2$, o $-NO_2$;

5 R_5 , R_6 y R_7 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-O$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxí C_1-C_3 , $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$;

R_8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -
10 cicloalquilo C_3-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , arilo, arilo sustituido, alquil-arilo, o alquil-arilo sustituido;

R_9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo ramificada C_3-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , 4-hidroxibencilo, 3-indolilimetileno, 4-
15 imidazolilmetileno, $HSCH_2-$, $CH_3SCH_2CH_2-$, $H_2NC(=O)CH_2-$, $H_2NC(=O)CH_2CH_2-$, HO_2CCH_2- , $HO_2CCH_2CH_2-$, $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2-$, $H_2NC(=NH)NHCH_2CH_2CH_2-$, o se toman juntos con R_8 , $-CH_2CH_2CH_2-$; o una sal farmacéuticamente aceptable o forma de éster de estos.

20 Los compuestos de ejemplo de las fórmulas (XXIII) y (XXIV) incluyen aquellos en los cuales R_9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo ramificada C_3-C_6 , 4-hidroxibencilo, 3-indolilimetileno, 4-imidazolilmetileno, $CH_3SCH_2CH_2-$, $H_2NC(=O)CH_2-$, $H_2NC(=O)CH_2CH_2-$, HO_2CCH_2- , $HO_2CCH_2CH_2-$, $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2-$, $H_2NC(=NH)NHCH_2CH_2CH_2-$, o se
25 toman juntos con R_8 , $-CH_2CH_2CH_2-$

Compuestos de ejemplo de fórmula (XX) incluyen:

Ácido {[1-(4-terc-butilbencil)-5-(3-metilfenil)-1H-indol-3-il](oxo)acetil]amino} acético; ácido 2-[(2-{1-Bencil-5-[4-

(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}-2-oxoacetil)amino]acético;
ácido 2-[(2-{1-Bencil-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}-2-oxoacetil)(metil)amino]acético; o una sal farmacéuticamente aceptable o forma de éster de estos.

5

Los métodos para sintetizar los compuestos de fórmula XX se proporcionan en la Publicación US Número 20040116504 incorporada aquí como referencia en su totalidad y para todos los propósitos, y por eso no describen aquí.

10

La presente invención proporciona, *inter alia*, composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular, en donde
15 dichas composiciones farmacéuticas comprenden un inhibidor PAI-1. En ciertos aspectos los inhibidores PAI-1 útiles para los métodos de esta invención tienen un peso molecular de menos de 1,000. Inhibidores PAI-1 de ejemplo incluyen aquellos compuestos descritos aquí, por ejemplo, los compuestos de las fórmulas (I) -
20 (XXIV) o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o formas de éster de estos.

La presente invención proporciona, *inter alia*, métodos para el tratamiento de daño muscular, atrofia muscular progresiva,
25 degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular, en donde dicho método comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende un inhibidor PAI-1 a un mamífero en necesidad de este. En ciertos aspectos los inhibidores PAI-1 útiles para los métodos de esta

invención tienen un peso molecular de menos de 1,000. En modalidades de ejemplo de la presente invención, los compuestos y composiciones de la presente invención se utilizan para incrementar el peso muscular, es decir, el peso muscoesquelético, en mamíferos en necesidad de estos, es decir, en mamíferos que tienen una afección caracterizada por daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular.

10 En algunos aspectos, los inhibidores PAI-1 útiles en las composiciones para los métodos de esta invención se describen en US20060014725, US20050215626, US20050119327, US20050119326, US20050119296, US20050113439, US20050113438, US20050113438, US20050113436, US20050113428, US20050096377, US20050070592, 15 US20050070587, US20050070585, US20050070584, US20040266733, US20040138283, US20040122070, US20040116504, US20040116488, US20030125371, US20030045560, US20030032626, US20030018067, y US20030013732, que se incorporan como referencia en su totalidad.

20 La presente invención proporciona, *inter alia*, composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular, en donde dicha composición comprende una cantidad efectiva de los 25 compuestos de la presente invención que incluyen los compuestos de las fórmulas (I) -(XXIV), y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, esta invención describe una composición farmacéutica útil para el tratamiento de daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular, en donde dicha composición comprende una cantidad efectiva de fórmula:

Ácido {1-Metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Etil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Etil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Bencil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Bencil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-[4-terc-Butil)bencil]-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-[4-(terc-Butil)bencil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Bencil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {6-[4-terc-Butil)fenil]-1-metil-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [5-(4-Acetilfenil)-1-bencil-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido {1-Bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Bencil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Bencil-5-[4-terc-butyl)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Bencil-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Bencil-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Bencil-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Bencil-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-(4-terc-Butilbencil)-5-[4-

(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Bencil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-Bencil-6-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Bencil-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-(4-Metilbencil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-(4-Fluorobencil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-Butil-5-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-Butil-5-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-Butil-5-(3-metoxifenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-Butil-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Butil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(3-metilfenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(3-metoxifenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(4-terc-butilfenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(2-metilfenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-(2-Etilbutil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {2-[(Acetiloxi)metil]-1-(4-metilbencil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {2-(Hidroximetil)-1-(4-metilbencil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {2-[(Acetiloxi)metil]-1-bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-Bencil-2-(hidroximetil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [5-(3-Clorofenil)-1-ciclopentil-1H-indol-3-il]-oxo-acético; ácido [5-(3-clorofenil)-1-(ciclobutilmetil)-

1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(3-clorofenil)-1-(3-
 metilciclopropil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(3-
 clorofenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido
 [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentil)-1H-indol-3-
 5 il] (oxo)acético; ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-
 (ciclobutilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(4-
 trifluorometilfenil)-1-(3-metilciclopentil)-1H-indol-3-
 il] (oxo)acético; ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-
 (ciclohexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(4-
 10 trifluorometilfenil)-1-(ciclopentilpropil)-1H-indol-3-
 il] (oxo)acético; ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-
 (ciclopentil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(3-
 trifluorometilfenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-3-
 il] (oxo)acético; ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(3-
 15 metilciclopentil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(3-
 trifluorometilfenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-indol-3-
 il] (oxo)acético; ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-
 (ciclopentilpropil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; o ácido [5-(4-
 metoxifenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
 20 ácido [3-(4-clorobenzoil)-5-(4-clorofenil)-1H-indol-1-il]acético;
 ácido [3-(Benzo[b]tiofen-2-carbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-indol-1-
 il]-acético; ácido [3-(4-clorobenzoil)-5-(4-metilfenil)-1H-indol-
 1-il]-acético; ácido {5-(3-trifluorometoxifenil)-3-[1-(4-
 trifluorometilfenil)-etil]-indol-1-il}-acético; ácido {3-[3,5-
 25 bis(trifluorometil)bencil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-
 1-il}acético; ácido [3-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-(2,4-
 diclorofenil)-1H-indol-1-il]acético; ácido {3-[3,5-
 bis(trifluorometil)bencil]-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-
 1-il}acético; ácido {5-(3-clorofenil)3-[1-(2-tienil)etil]-1H-

indol-1-il}acético; ácido [3-(1-feniletíl)-5-(3-trifluorometil-fenil)-indol-1-il]acético; ácido [3-(1-tiofen-2-il-etil)-5-(3-trifluorometil-fenil)-indol-1-il]acético; ácido [3-(1-ciclohexil-etil)-5-(3-trifluorometil-fenil)-indol-1-il]acético; ácido [3-(4-

5 isopropil-bencil)-5-(3-trifluorometil-fenil)-indol-1-il]acético; ácido [5-(2,4-dicloro-fenil)-3-(1,3-dimetil-butíl)-indol-1-il]-acético; ácido [5-(2,4-dicloro-fenil)-3-(1-fenil-etil)-indol-1-il]-acético; ácido [3-(1-ciclohexil-etil)-5-(2,4-dicloro-fenil)-indol-1-il]-acético; ácido (1-{4-[(4-cianobencil)oxi]fenil}-1H-

10 indol-3-il)(oxo)acético; ácido {1-[4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(3-clorobenciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(4-cianobenciloxi)-fenil]-5-fluoro-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(3,5-dimetoxi-benciloxi)-fenil]-5-fluoro-1H-indol-3-il}-

15 oxo-acético; ácido {1-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(2,4-diclorobenciloxi)-fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {5-Cloro-1-[3-(4-ciano-benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {5-Cloro-1-[3-(3,5-dimetoxi benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-

20 acético; ácido {1-[4-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido [1-(4-{[5-(etoxicarbonil)-2-furil]metoxi}fenil)-5-fluoro-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido (1-[4-(2,6-dicloropiridin-4-

25 ilmetoxi)-fenil]-5-metil-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido {5-Cloro-1-[3-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido [5-cloro-1-(3-{[5-(etoxicarbonil)-2-furil]metoxi}fenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido 5-Cloro-1-[3-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-fenil]1H-

indol-3-il}-oxo-acético; ácido [1,5-bis-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético; ácido [1,5-bis-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético; ácido {1-(4-fluorobencil)-5-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-1H-indol-3-il}(oxo)acético, ácido [1-bencil-5-(2-cloro-4-trifluorometilfenoxi)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido (1-bencil-5-benciloxi-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido (5-aliloxi-1-ciclobutilmetil-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido (5-aliloxi-1-fenetil-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido (5-aliloxi-1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido (5-aliloxi-1-[2-(4-metoxifenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido (5-aliloxi-1-[2-naftaleno-1-il-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido (5-aliloxi-1-[2-(3-trifluorometilfenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido (5-aliloxi-1-[2-(4-bromofenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido {1-[4-(4-terc-butil-benciloxi)-fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benciloxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {5-Cloro-1-[3-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético; 9-(4-Metilbencil)-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 9-Bencil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 9-(4-Metilbencil)-6-(3-Metilfenil)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,3-diona; 9-(4-terc-butilbencil)-6-(3-Metilfenil)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 6-(Benciloxi)-9-(4-metilbencil)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 6-(Benciloxi)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 6-(Benciloxi)-9-(4-terc-butilbencil)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 9-(4-terc-butibencil)-6-hidroxil-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 9-bencil-6-(4-clorofenil)-1,9-

dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; ácido [1-bencil-5-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [1-bencil-5-(1,1-bifenil-4-il)-2-(hidroximetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido 9-bencil-6-(3-Metilfenil)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 9-bencil-6-(1-1-bi-fenil-4-il)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; {[[1-(4-terc-butilbencil)-5-(3-metilfenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acetil]amino} acético; ácido 2-[(2-{1-Bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}-2-oxoacetil)amino]acético; ácido 2-[(2-{1-Bencil-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}-2-oxoacetil)(metil)amino]acético; o una sal farmacéuticamente aceptable solvato o éster de este, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades de esta invención, las composiciones de esta invención están en la forma de un comprimido o cápsula.

En algunas modalidades, esta invención describe una composición farmacéutica útil para el tratamiento de atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular, o velocidad reducida de reparación muscular, en donde dicha atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular, o velocidad reducida de reparación muscular se origina por o está asociada con distrofia muscular.

25

En algunas modalidades, esta invención describe una composición farmacéutica útil para el tratamiento de atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular, o velocidad reducida de reparación muscular originada por o

asociada con distrofia muscular del tipo Duchenne, Becker, distal, ocular, Emery-Dreifuss, facioescapulohumeral, Fukuyama congénita, miembro-cintura, miotónica, oculofaríngea o distrofia muscular autosómica recesiva severa del niño.

5

Utilizando los métodos de la presente invención, uno o más compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar concomitantemente con otras terapias conocidas para tratar un sujeto que sufre de atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular, o velocidad reducida de reparación muscular. La "Administración concomitante" de una terapia conocida con una composición farmacéutica de la presente invención significa la administración de la droga y la composición farmacéutica en tal momento que la droga conocida y la composición de la presente invención tendrán un efecto terapéutico. Tal administración concomitante puede involucrar la administración concurrente (es decir al mismo tiempo), antes, o posterior de la terapia conocida con respecto a la administración de un compuesto de la presente invención. Una persona medianamente versada en la técnica, no tendría dificultad en determinar el tiempo apropiado, secuencia y dosificación de administración para composiciones y drogas particulares de la presente invención. Por ejemplo, en algunas modalidades, los compuestos de esta invención se pueden utilizar en combinación con un agente que reduce la eficacia de la miostatina endógena para el tratamiento de la distrofia muscular.

En algunas modalidades, los compuestos de esta invención se pueden utilizar en combinación con un anticuerpo de miostatina para el tratamiento de distrofia muscular.

5 En ciertas modalidades, los compuestos de esta invención se pueden utilizar en combinación con agentes protrombolíticos y fibrinolíticos, que incluyen, pero no se limitan a activador de plasminógeno de tejido, estreptocinasa, y activasa para el tratamiento de distrofia muscular.

10

En algunas modalidades de esta invención, dicho método para tratar la distrofia muscular comprende adicionalmente la administración de por lo menos un agente anabólico, que incluye, por ejemplo, un andrógeno anabólico.

15

En algunas modalidades de esta invención, dicho método para tratar distrofia muscular comprende adicionalmente la administración de un glucocorticoide.

20

Las formas de sal preferidas de los compuestos aquí incluyen pero no se limitan a sales de sodio, y sales de potasio. Otras formas de sal útiles de estos compuestos incluyen aquellos formados con bases orgánicas e inorgánicas farmacéuticamente aceptables conocidas en la técnica. Las formas de sal preparadas
25 que utilizan bases inorgánicas incluyen hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de los metales alcali terapéuticamente aceptables o metales alcalinotérreos, tal como sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Las bases orgánicas aceptables incluyen aminas, tal como bencilmina, mono-, di- y trialquilaminas,

preferiblemente aquellas que tienen grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, mono-, di-, y trietanolamina. También
5 son útiles las diaminas alquileno que contienen hasta 6 átomos de carbono, tal como hexametilenodiamina; bases cíclicas saturadas e insaturadas que contienen hasta 6 átomos de carbono, que incluye pirrolidina, peperidina, morfolina, piperazina y sus derivados de N-alquilo y N-hidroxialquilo, tal como N- metil-morfolino y N-(2-
10 hidroxietil)-piperidina, o piridino. Las sales cuaternarias también se pueden formar, tal como formas de tetralquilo, tal como formas de tetrametilo, formas de alquil-alcanol, tal como metil- trietanol o formas de trimetil-monoetanol, y formas de sal de amonio cíclico, tal como N- metilpiridinio, N-metil-N-(2-
15 hidroxietil)-morfolinio, N,N-di-metilmorfolinio, N-metil-N-(2-hidroxietil)-morfolinio, o N,N-dimetil-piperidinio. Estas formas de sal se pueden preparar utilizando los compuestos acídicos de las fórmulas descritas aquí y los procedimientos conocidos en la técnica.

20

Los compuestos utilizados en los métodos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos, que pueden así hacer surgir isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros. La presente invención incluyen tales isómeros ópticos (enantiómeros)
25 y diastereómeros (isómeros geométricos); así como también los estereoisómeros R y S enantioméricamente puros racémicos y resueltos; así como también otras mezclas de estereoisómeros R y S y sales farmacéuticamente aceptables de estos. El uso de estos

compuestos está destinado a cubrir la mezcla racémica o cualquiera de los enantiómeros quirales.

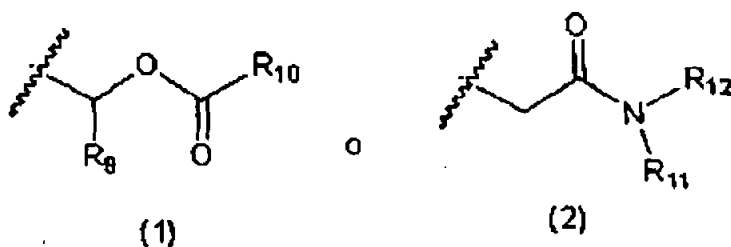
Los isómeros ópticos se pueden obtener en forma pura
5 mediante procedimientos estándar conocidos por aquellos expertos
en la técnica, e incluyen, pero no se limitan a, formación de sal
diastereomérica, resolución cinética y síntesis asimétrica. Ver,
por ejemplo, Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and
Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et
10 al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of
Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of
Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed.,
Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972), cada uno de los
cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad. También
15 se entiende que esta invención abarca todos los regiosiómeros
posibles, y mezclas de estos, que se pueden obtener en forma pura
mediante procedimientos de separación estándar conocidos por
aquellos expertos en la técnica, e incluyen, pero no se limitan
a, cromatografía de columna, cromatografía de capa delgada, y
20 cromatografía líquida de alto desempeño.

Un experto en la técnica también reconocerá que es posible
que los tautómeros existan para los compuestos de la presente
invención. La presente invención incluye todos tales tautómeros
25 aunque no se muestren en las fórmulas aquí.

Los compuestos de la invención pueden incluir los isótopos
de átomos que ocurren en los intermedios de los compuestos
finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el

mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

Las formas éster de los compuestos de esta invención
5 incluyen ésteres de alquilo de cadena recta que tienen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo de cadena ramificada que contienen 3 o 6 átomos de carbono, que incluye metilo, etilo, propilo, butilo, 2-metilpropilo y ésteres de 1,1-dimetiletilo. Otros ésteres útiles con esta invención incluyen aquellos de la
10 fórmula $-\text{COOR}_8$ en donde R_8 se selecciona de la fórmula:



15

en donde R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 14 átomos de carbono, arilalquilo de 6 a 14 átomos de carbono en
20 donde el anillo arilo se une por una cadena alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; heteroarilo o alquilheteroarilo en donde el anillo heteroarilo se une por una cadena alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

25 Entre las formas de éster preferidas de los compuestos aquí incluyen pero no se limitan a Ésteres de alquilo C_1-C_6 , Ésteres de alquilo ramificado C_3-C_6 , ésteres de bencilo, y similares.

Como se utiliza aquí, "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un anillo sencillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples
5 anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo o antrilo). Los grupos arilo preferidos incluyen fenilo, naftilo y similares. Como se utiliza aquí, "heteroarilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo aromático monocíclico o bicíclico de aproximadamente 5 a
10 aproximadamente 14 átomos de carbono y 1 a aproximadamente 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro de por lo menos un anillo (si hay más de un anillo). Tales grupos heteroarilo pueden tener un anillo sencillo, tal como los grupos piridilo, pirrolilo o furilo, o múltiples anillos condensados,
15 tal como indolilo, indolizínilo, benzofuranilo o grupos benztienilo. Los heteroarilos preferidos incluyen piridilo, pirrolilo y furilo.

A menos que se limite de otra forma por la definición de los
20 grupos arilo o heteroarilo aquí, tales se pueden sustituir opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de aciloxi, hidroxilo, acilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, alquilo
25 sustituido de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi sustituido de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno sustituido de 2 a 6 átomos de carbono, alquino sustituido de 2 a 6 átomos de carbono, amino, amino sustituido por uno o dos grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aminoacilo, acilamino, azido, ciano, halo, nitro,

tioalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, tioalcoxi sustituido de 1 a 6 átomos de carbono, y trihalometilo. Los sustituyentes en los grupos alquilo, alqueno, alquino, tioalcoxi y alcoxi mencionados anteriormente incluyen halógenos, CN, OH, y grupos amino. Los sustituyentes preferidos en los grupos arilo aquí incluyen alquilo, alcoxi, halo, ciano, nitro, trihalometilo, y tioalcoxi.

El término "alquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado que puede ser de cadena recta o ramificada. En algunas modalidades, el grupo alquilo contiene dentro del rango de carbonos Especificados y en algunas modalidades en donde no se especifica otra cosa, el grupo alquilo contiene 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de porciones alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, isobutilo, sec-butilo; homólogos mayores tales como 2-metil-1-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, y similares.

El término "alqueno", como se utiliza aquí, cuando se utiliza solo o como parte de otro grupo, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifática e incluye, pero no se limita a, cadenas rectas y ramificadas que tienen 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono (a menos que se especifique explícitamente otra cosa) y que contienen por lo menos un enlace doble. Preferiblemente, la porción alqueno tiene 1 o 2 enlaces dobles. Preferiblemente, la porción alqueno tiene aproximadamente 2 a aproximadamente 7

átomos de carbono. Tales porciones alqueniolo pueden existir en las conformaciones E o Z y los compuestos de esta invención incluyen ambas conformaciones.

5 El término "alquiniolo", como se utiliza aquí, utilizado solo o como parte de otro grupo, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifática e incluyen, pero no se limita a, cadenas rectas o ramificadas que tienen 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono (a menos que se especifique explícitamente otra cosa) y
10 que contiene por lo menos un triple enlace. Preferiblemente, la porción alquiniolo tiene aproximadamente 2 a aproximadamente 7 átomos de carbono. En ciertas modalidades, el alquiniolo puede contener más de un enlace triple y, en tales casos, el grupo alquiniolo debe contener por lo menos cuatro átomos de carbono.

15

El término "perfluoroalquilo", como se utiliza aquí, utilizado solo o como parte de otro grupo, se refiere a un hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono y dos o más átomos de flúor e incluyen, pero no se limita a,
20 cadenas rectas o ramificadas, tal como $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$ y $-CH(CF_3)_2$.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a cloro, bromo, flúor, y yodo.

25

Como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a una porción de hidrocarburo cíclico no aromático. Los grupos cicloalquilo se pueden caracterizar por tener un rango de átomos

de carbono como se especifica y uno o más átomos de carbono de de la estructura del grupo cicloalquilo que pueden ser enlaces dobles a un átomo de oxígeno. Los grupos cicloalquilo tienen aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono, 5 preferiblemente 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexanona y ciclohexilo.

Como se utiliza aquí, el término "cicloalqueno", se 10 refiere a una porción de hidrocarburo cíclica no aromática que contiene 1 o más enlaces dobles dentro de la estructura de esqueleto de la porción cicloalqueno. Los grupos cicloalqueno se pueden caracterizar por tener un rango de átomos de carbono como se especificó y uno o más átomos de carbono del esqueleto 15 del grupo cicloalqueno pueden tener enlaces dobles a un átomo de oxígeno.

El término "acilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí como, a menos que se establezca otra 20 cosa, un alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, porción de hidrocarburo monovalente de cadena recta (C2-C10), o de cadena ramificada (C4-C11); en donde el átomo de carbono, ligado covalentemente a la estructura química definida, se oxida al estado de oxidación de carbonilo. Tales porciones de hidrocarburo 25 pueden ser mono o poli-insaturadas, y pueden existir en las configuraciones E o Z. Ejemplos de porciones acilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como acetilo, propionilo, butirilo, 3,3-dimetilbutirilo, trifluoroacetilo, pivaloilo,

hexanoilo, hexenoilo, decanoilo, benzoilo, nicotinilo, isonicotinilo, y homólogos, isómeros, y similares.

Los compuestos de ejemplo de esta invención son activos como
 5 inhibidores del PAI-1. En la inhibición del PAI-1, los compuestos
 pueden incrementar efectivamente la cantidad de plasminógeno,
 plasmita y mejorar así la fibrinólisis. Mientras que no se desea
 estar unido por la teoría, se considera que los compuestos de
 esta invención evitan la atrofia muscular progresiva y facilitan
 10 la reparación del daño muscular por vía de la inhibición del
 inhibidor del activador de plasminógeno 1. Al hacerlo así, los
 niveles incrementados de plasminógeno están disponibles en cambio
 de generar niveles incrementados de plasmita. Tales niveles
 incrementados de plasmita pueden incrementar los procesos de
 15 curación del músculo por vía de la depuración de los coágulos de
 fibrina permitiendo así la migración celular al sitio de la
 lesión muscular y a una velocidad incrementada correspondiente de
 reparación muscular. Los compuestos de ejemplo de esta invención
 tienen amplia aplicabilidad para afecciones asociadas con daño
 20 muscular, atrofia progresiva, degeneración, atrofia o velocidad
 reducida de reparación. Tales afecciones pueden llegar como un
 resultado de otras afecciones, por ejemplo, diabetes,
 hiperglicemia, enfermedades neuromotrices, síndrome de túnel
 carpiano, infección crónica, tuberculosis, Enfermedad de Addison,
 25 atrofia muscular espinal de adulto, anorexia nerviosa,
 dermatomiositis, miositis de cuerpo de inclusión, incontinencia
 pigmenti, neuralgia intercostal, artritis reumatoide juvenil,
 enfermedades de Perthes, neuropatía motriz multifocal, síndrome
 nefrítico, osteogenia imperfecta, síndrome post-polio, atrofia

muscular espinal, lesión nerviosa, neuropatía, neuropatía diabética, neuropatía alcohólica, y distrofia muscular.

Los compuestos de ejemplo de esta invención son útiles para
5 el tratamiento de atrofia muscular progresiva que ocurre a partir
de la inmovilidad y reposo en cama. Los compuestos de ejemplo de
esta invención son útiles en el tratamiento del daño al tejido
muscular, en donde tal daño puede ser daño normal o daño
traumático. El daño normal puede ocurrir a través de ejercicio
10 físico de rutina y movimiento. El daño traumático puede ocurrir
cuando los músculos se giran, tensionan o dañan de otra forma de
una manera repentina o violenta.

La distrofia muscular, como se refiere aquí, se refiere a
15 las varias formas de distrofia muscular que incluye distrofia de
Duchenne, Becker, distal, congénita, ocular, distal, Emery-
Dreifuss, facioescapulohumeral, Fukuyama congénita, miembro-
cintura, miotónica, oculofaríngea y distrofia muscular autosómica
recesiva severa del niño.

20

Los métodos para el tratamiento, inhibición, prevención o
profilaxis en un mamífero de cada una de las afecciones o
malignidades listadas así como también cualquiera y todas las
asociadas con las distrofias musculares son parte de la presente
25 invención. Cada método comprende administrar a un mamífero en
necesidad de este una cantidad farmacéuticamente o
terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención, o
una sal farmacéuticamente aceptable o forma éster o solvato de
este. El término "tratar" se refiere a indicio de éxito en el

tratamiento o alivio o prevención de una enfermedad, que incluye cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como abatimiento; remisión; disminución de síntomas o hacer que la afección de la enfermedad sea más tolerable al paciente; la velocidad de
5 degeneración o declinación; o dando el punto final de degeneración sin debilitamiento. El tratamiento o alivio de los
síntomas se puede basar en parámetros objetivos o subjetivos. De acuerdo con lo anterior, el término "tratar" incluye la
administración de los compuestos o agentes de la presente
10 invención para prevenir o retrasar, aliviar, o detener o inhibir el desarrollo de los síntomas o afecciones asociadas con la enfermedad. El término "efecto terapéutico" se refiere a la reducción, eliminación, o prevención de la enfermedad, síntomas de la enfermedad, o efectos colaterales de la enfermedad en el
15 sujeto

Para los propósitos de esta invención, el término "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier sustancia farmacéuticamente aceptable a pesar de la sustancia de
20 la droga (un compuesto de una de las fórmulas de esta invención) que incluye diluyentes, llenadores y agentes formadores de masa, ligadores y adhesivos, propulsores, desintegtrantes, lubricantes y aglutinantes, colores, sabores, agentes de recubrimiento, agentes de pulido, fragancias, agentes endulzantes, polímeros, y
25 ceras.

En algunas modalidades de esta invención, dicho daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular se

origina por o está asociada con diabetes, hiperglicemia, enfermedades neuromotrices, síndrome de túnel carpiano, infección crónica, tuberculosis, Enfermedad de Addison, atrofia muscular espinal de adulto, anorexia nerviosa, dermatomiositis, miositis
5 de cuerpo de inclusión, incontinencia pigmentaria, neuralgia intercostal, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Perthes, neuropatía motriz multifocal, síndrome nefrítico, osteogenia imperfecta, síndrome post-polio, atrofia muscular espinal, lesión nerviosa, neuropatía, neuropatía diabética, o neuropatía
10 alcohólica.

En algunas modalidades de esta invención, dicho daño muscular está asociado con esfuerzo muscular normal o ejercicio.

15 En algunas modalidades de esta invención, dicho daño muscular está asociado con lesión traumática al músculo.

En algunas modalidades de esta invención, dicha atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular, o
20 velocidad reducida de reparación muscular se origina por o está asociada con distrofia muscular.

En algunas modalidades de esta invención, dicha distrofia muscular es distrofia de Duchenne, Becker, distal, ocular, Emery-
25 Dreifuss, facioescapulohumeral, Fukuyama congénita, miembro-cintura, miotónica, oculofaríngea o distrofia muscular autosómica recesiva severa del niño.

En algunas modalidades de esta invención, dicha distrofia muscular es distrofia de Duchenne.

Esta invención proporciona composiciones farmacéuticas para
5 uso en los métodos de esta invención que comprenden una cantidad
farmacéutica o terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta
invención, o una forma de solvato o éster o sal farmacéuticamente
aceptable de este, solo o en combinación con uno o más portadores
farmacéuticamente aceptables o excipientes (es decir materiales
10 farmacéuticamente aceptables sin efectos farmacológicos
significativos propios). Se entenderá que una cantidad una
cantidad farmacéutica o terapéuticamente efectiva de un compuesto
aquí se refiere a una cantidad de un compuesto en cuestión que
inhibirá suficientemente el inhibidor de proteasa serina PAI-1 en
15 el mamífero en necesidad de este a un alcance suficiente para
proporcionar una mejora deseable en la afección en cuestión o
proporciona inhibición suficiente del inhibidor de proteasa
serina PAI-1, para evitar, inhibir o limitar el inicio de la base
fisiológica para la malignidad o afección en cuestión.

20

La dosificación precisa a ser empleada depende de varios
factores que incluyen el anfitrión, si es en medicina veterinaria
o medicina humana, la naturaleza y severidad de la afección a ser
tratada, la forma de administración y la sustancia activa
25 particular empleada. Los compuestos se pueden administrar
mediante cualquier ruta convencional, en particular enteralmente,
preferiblemente oralmente en la forma de comprimidos o cápsulas.
Los compuestos administrados pueden estar en forma libre o en
forma de sales farmacéuticamente aceptables según sea apropiado,

para uso como un fármaco, particularmente para uso en afecciones musculares. Estas medidas retardarán la velocidad del progreso del estado de la enfermedad y ayudarán al cuerpo a reversar la dirección del proceso en una forma natural.

5

Cualquier portador adecuado conocido en la técnica se puede utilizar para preparar las composiciones farmacéuticas. En tal una composición, el portador puede ser un sólido, líquido, o una mezcla de un sólido y un líquido. Las composiciones sólidas
10 incluyen polvos, comprimidos y cápsulas. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como un agente saborizante, lubricante, solubilizante, agente de suspensión, ligador, o desintegrante de comprimidos. En polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que está en mezcla con el
15 ingrediente activo finamente dividido, en los comprimidos, el ingrediente activo se mezcla con un portador que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseado. Los portadores sólidos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio,
20 talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de baja fusión, manteca de cacao, y similares. Los materiales de encapsulación también se pueden empelar con los compuestos de esta invención, y el término
25 "composición" está destinado a incluir el ingrediente activo en combinación con un material de encapsulación como una formulación, con o sin otros portadores. También se pueden utilizar cachets en el suministro de medicamentos de esta invención.

Las composiciones líquidas estériles incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. Los compuestos de esta invención se pueden disolver o suspender en el portador farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril, disolvente orgánico estéril o una mezcla de ambos. Preferiblemente el portador líquido es uno adecuado para inyección parenteral. Cuando los compuestos son suficientemente solubles ellos se pueden disolver directamente en solución salina normal con o sin el uso de disolventes orgánicos adecuados, tal como propilenglicol o polietilenglicol. Si se desea, las dispersiones de los compuestos finamente divididos se pueden hacer en almidón acuoso o solución de carboximetilcelulosa de sodio, o en un aceite adecuado, tal como aceite de araquís. Las composiciones farmacéuticas líquidas, que son soluciones o suspensiones estériles, se pueden utilizar mediante inyección intraperitoneal, intramuscular, o subcutánea. En muchos casos una forma de composición líquida se puede utilizar en cambio del método de administración oral sólido preferido.

20

Se prefiere preparar formas de dosificación unitarias de los compuestos para regímenes de administración estándar. En esta forma, la composición se puede subdividir fácilmente en dosis más pequeñas según las directrices del médico. Por ejemplo, las dosificaciones unitarias se pueden hacer en polvos empacados, frascos o ampollas y preferiblemente en forma de cápsula o comprimido. El compuesto activo presente en estas formas de dosificación unitaria de la composición pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 15

gramos o más, para administración diaria única o múltiple, de acuerdo con la necesidad particular del paciente. La dosis diaria del compuesto activo variará dependiendo de la ruta de administración, el tamaño, la edad y el sexo del paciente, la
5 severidad del estado de la enfermedad, y la respuesta a la terapia según se traza por análisis sanguíneo y la velocidad de recuperación del paciente. Al iniciar el régimen de tratamiento con una dosis diaria mínima de aproximadamente 1 gramo, los niveles de sangre de PAI-1 y los análisis de alivio sintomático
10 del paciente se pueden utilizar para determinar si se indica una dosis mayor. Basado en los datos presentados adelante, la dosis diaria proyectada para uso veterinario y humano será de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 miligramos/kilogramos por día, y más usualmente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50
15 miligramos/kilogramos por día.

La capacidad de los compuestos de esta invención para acelerar la recuperación muscular se puede examinar en varios modelos animales. Un modelo útil para la demostración de la
20 actividad es el modelo de ratón descrito en Am. J. Physiol Cell Physiol. 289: C217-C223, 2005, incorporado aquí como referencia en su totalidad. En resumen, en este modelo, ratones C57BL/6 (tipo silvestre) se anestesian y la fuerza isométrica máxima in situ prelesión del músculo EDL se mide {Am. J. Physiol. Cell
25 Physiol. 286: C713-C722, 2004, incorporado aquí como referencia en su totalidad). Se inyecta la Cardiotoxina (Calbiochem, San Diego California) dentro del EDL en las tres ubicaciones. Luego de las inyecciones, se cierra la piel y se repite el procedimiento en el músculo contralateral. Después de

recuperación, los ratones se someten a evaluación de fuerza muscular a intervalos predeterminados. Un grupo de animales sirve como el grupo de control y un grupo de animales de trata con un compuesto como se describe en esta invención. El compuesto se
5 puede dosificar oralmente, IP o subcutáneamente según se desee. Se pueden utilizar múltiples grupos tratados con el fin de evaluar la relación de la respuesta de dosis si se desea. Los compuestos de ejemplo de los métodos descritos aquí demuestran la capacidad para acelerar un regreso a la fuerza muscular normal
10 prelesión versus aquellos en el grupo de control. La evidencia adicional para los efectos saludables de los compuestos se puede evaluar por, por ejemplo, examen morfológico del tejido muscular dañado que incluye teñido de criosecciones de animales tratados y de control y que comparan el área dañada y no dañada.

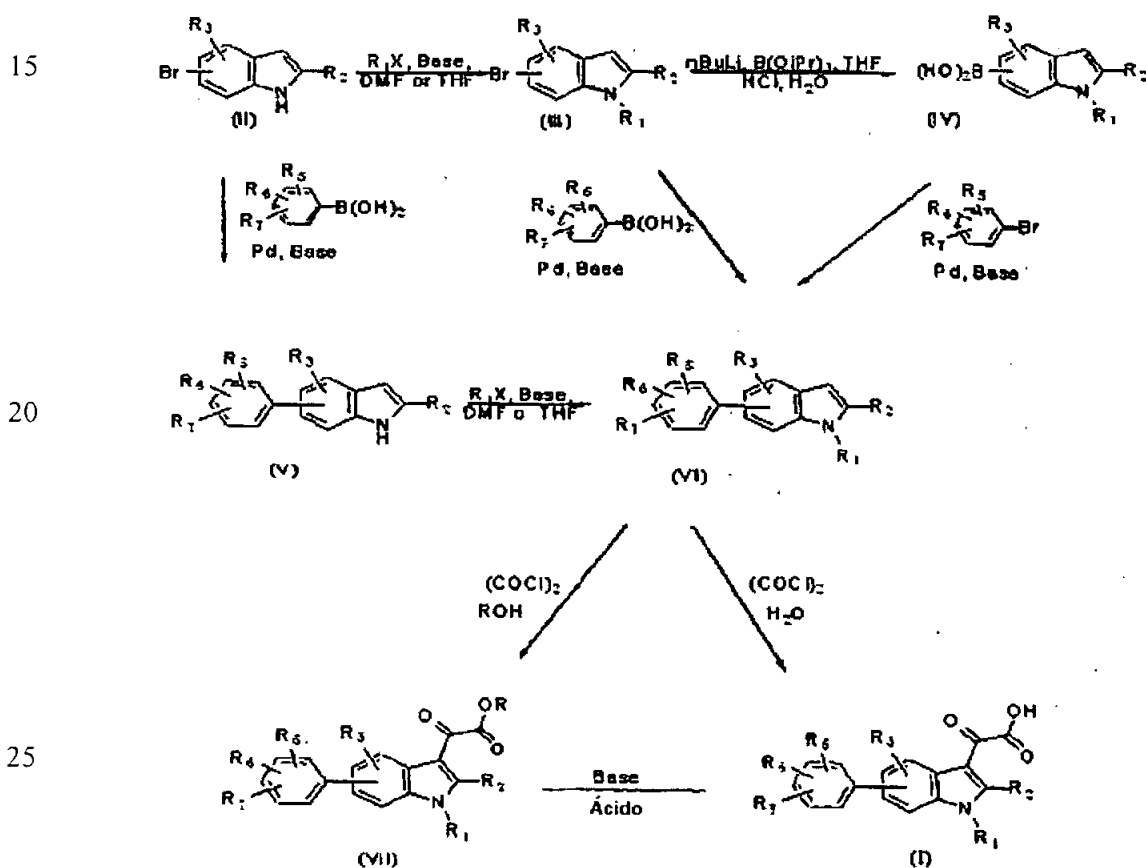
15

Los compuestos de esta invención también se pueden evaluar en ratones mdx (ver, por ejemplo, Ann Neurol 2002;52:832-836, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. En resumen, los ratones mdx contienen una mutación contrasentido en el gen
20 para distrofina que resulta en la ausencia de la proteína de la necrosis de fibra muscular y la sarcolema. Los grupos de ratones mdx que representan un grupo de control y grupos de animales tratados con compuestos de esta invención se comparan durante un periodo de tiempo predeterminado. En particular, en periodos de
25 tiempo predeterminados, se comparan la fuerza de agarre y el peso muscular de los animales (ver de nuevo Ann Neurol 2002;52:832-836). Después de sacrificar los animales en puntos de tiempo predeterminados, se pueden tomar mediciones del peso muscular, diámetro de fibra muscular, histopatología muscular y el

contenido de hidroxiprolina de los diafragmas de los animales se puede medir y comparar entre los grupos de control y los grupos tratados. Los compuestos preferidos útiles para los métodos de esta invención son aquellos que afectan positivamente uno o más de los parámetros musculares y/o de resistencia.

Los compuestos de ejemplo de la fórmula (I) proporcionados aquí se pueden preparar por los métodos descritos en la US2003/0125371 que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Los esquemas generales (1 y 2) se detallan adelante:

Esquema 1 Preparación de compuestos de ejemplo de la fórmula (I) para uso en los métodos de esta invención



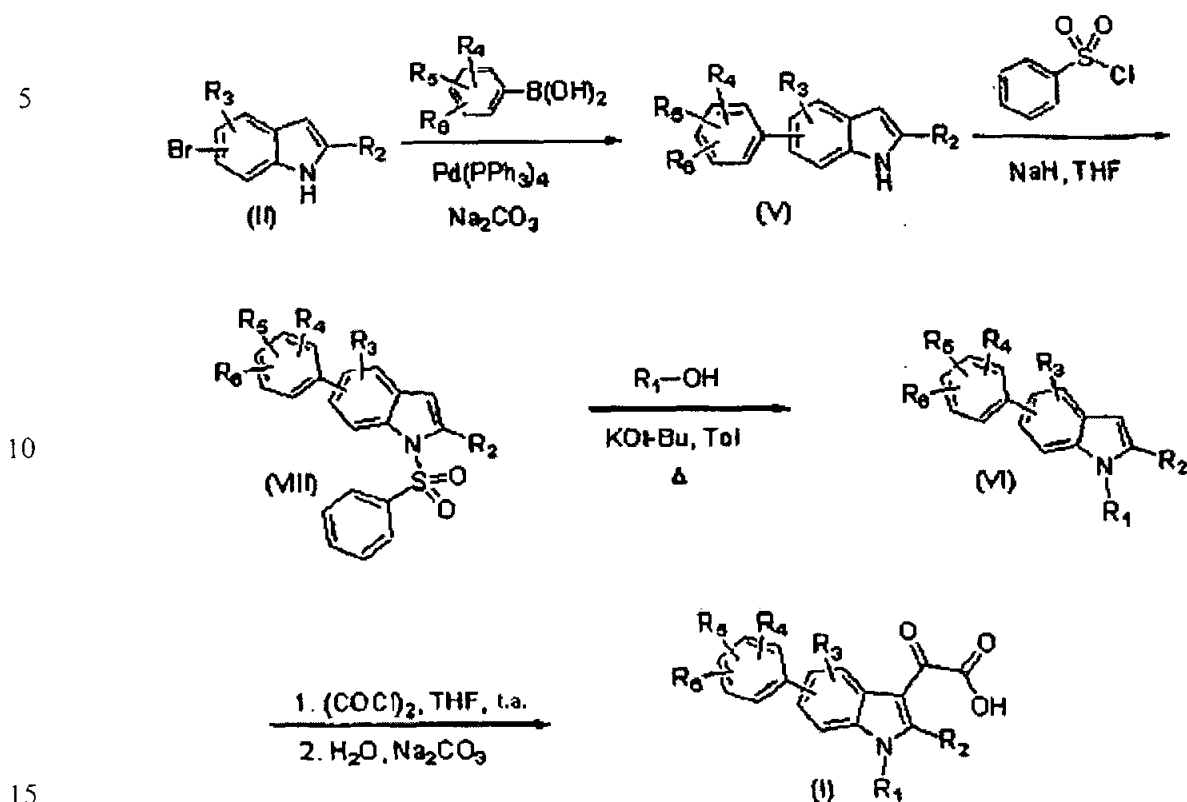
Los compuestos de ejemplo de la presente invención se pueden prepara fácilmente de acuerdo con los métodos del esquema 1 o 2 utilizando materiales de partida disponibles fácilmente, reactivos y procedimientos sintéticos convencionales. También es
5 posible hacer uso de variantes de estas etapas de proceso, que en sí mismas se conocen y están bien dentro de la habilidad preparatoria del químico medicinal. En los esquemas de reacción destacados anteriormente, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan de los grupos como se definió previamente, o grupos fácilmente
10 convertibles a estos.

Los bromo-indoles (II) Están disponibles comercialmente o se preparan siguiendo los procedimientos conocidos en la literatura {Ayer et.al, Tetrahedron Letters, 48 (14) 2919-2924, 1992;
15 Rapoport et.al, JOC, 51, 51 06-5110, 1986, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad).

En el método del esquema 1, los bromo-indoles (II) se pueden hacer reaccionar con haluros de alquilo o haluros de aril-alquilo
20 utilizando una base tal como hidruro de sodio en DMF o THF dando los bromo-indoles N-sustituídos (III). Los bromo-indoles (III) se pueden convertir a los ácidos borónicos correspondientes (IV) al tratar III en THF con nBuLi, seguido por triisopropil- borato y el apagado posterior con ácido acuoso. Los ácidos borónicos (IV)
25 se pueden someter luego a acoplamiento cruzado catalizado con paladio con varios aril-haluros sustituidos que dan los aril-indoles (VI). Alternativamente, los bromo-indoles N-sustituídos (III) se pueden someter a acoplamiento cruzado catalizado con paladio con varios ácidos aril-borónicos sustituidos para dar los

aryl-indoles (VI). Adicionalmente, las reacciones de los bromo-indoles (II) con varios ácidos aril-borónicos sustituidos bajo las condiciones de acoplamiento cruzado catalizado con paladio pueden dar los aril-indoles (V). La alquilación de (V) con
5 alquil-haluros o aril-alquil-haluros bajo condiciones básicas como se describió anteriormente puede dar los aril-indoles N-sustituidos (VI). La reacción de (VI) con cloruro de oxalilo en cloruro de metileno seguido por el apagado con agua puede dar los
cetoácidos deseados (I), que se pueden purificar por
10 cristalización. Alternativamente (VI) se puede hacer reaccionar con cloruro de oxalilo en cloruro de metileno seguido por apagado con alcohol para dar los ceto-ésteres (VII). El cetoéster (VII) se puede purificar por cristalización o cromatografía. La conversión de los cetoésteres (VII) a los cetoácidos
15 correspondientes (I) se puede lograr por saponificación del éster seguido por neutralización con un ácido tal como ácido clorhídrico.

Esquema 2 Preparación de los compuestos de fórmula (I) para uso en los métodos de esta invención



En el método del Esquema 2, un indol (II), sustituido en el anillo benceno con bromuro, yodo, o triflato, se acopla con un ácido arilo borónico en la presencia de un catalizador de paladio, tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, una base, tal como Na_2CO_3 o NaHCO_3 , en un disolvente, tal como agua, metanol o etanol, o en un sistema de co-disolvente mezclado que comprende dos o más de los disolventes anteriormente mencionados, a 50-110° C. Derivados de ácido borónico de benceno, furano, tiofeno, benz[b]tiofeno y naftaleno se describen en la literatura y muchos están actualmente disponibles comercialmente. El aril indol resultante (V) se puede sulfonylar en nitrógeno utilizando cloruro de fenilsulfonylo o cloruro de toluenolsulfonylo en la presencia de una base, tal como NaH o KOt-Bu, en un disolvente inerte, tal

como THF o DMF. El 5-aril-1H-arilsulfonil indol resultante (VIII) se hace reaccionar con alcoholes en la presencia de base, tal como NaH o KOt-Bu, en un disolvente inerte, preferiblemente tolueno o DMF, a 80-200° C, para dar 5-aril-1H-alquil indoles (VI). La reacción con cloruro de oxalilo, puro o en un disolvente inerte, proporciona del cloruro de indol-3-il glioxílico. El apagado de la reacción con agua proporciona los ácidos 5-aril-1H-alquil indol-3-il glioxílicos deseados (I).

10 PREPARACIONES SELECCIONADAS

Los compuestos de ejemplo de fórmula (I) proporcionados aquí se pueden preparar mediante los métodos descritos en la Patente US No. 7,074,817, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Siete de los ejemplos de tal descripción se incluyen aquí para procedimientos ilustrativos.

EJEMPLO 1

Ácido {1-Metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético

Etapas 1

6-(4-Trifluorometoxifenil)-1H-indol

La mezcla de 6-bromo-1H-indol (1.22 g, 6.22 mmol), ácido 4-trifluorometoxifenil borónico (1.41 g, 6.84 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.213 g, 0.184 mmol) y carbonato de sodio (2.64 g, 24.9 mmoles) en agua (12.5 mL), etanol (4 mL), y tolueno (25 mL) se calienta a reflujo durante

1.5 horas luego se enfría a temperatura ambiente. La mezcla luego se evapora hasta secado y el residuo se particiona en cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se lava con agua, solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora hasta secado. El residuo se purifica mediante cromatografía flash utilizando 10-30% de cloroformo en hexano como un eluyente. Se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (0.874 g, 51%), pf: 165-166° C. ¹HRMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.25 (s, 1H), 7.8 (d, 2H, J=7.0 Hz), 7.65 (d, 2H, J=7.0 Hz), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.3 (d, 1H, J=8.8 Hz), y 6.45 ppm (s, 1H).

Etapa 2

6-(4-Trifluorometoxifenil)-1-metil-1H-indol

A una solución de 6-(4-trifluorometoxifenil)-1H-indol (0.853, 3.08 mmoles) en THF seco (10 mL) se agrega hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 0.47 g, 12.3 mmol), en forma de porción. La mezcla de reacción se agita bajo nitrógeno durante 30 minutos y, luego se enfría en baño de hielo. Se agrega una solución de yodometano (0.38 mL, 6.1 mmol) en THF seco (10 mL) y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla luego se vierte en exceso de agua, se acidifica con ácido clorhídrico 2N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora hasta secado. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (aparato Biotage) utilizando 0.5% de éter de t-butil metilo en hexano como un eluyente. Se obtiene el compuesto del título como un sólido de color crema que se seca al vacío a 66° C (0.623 g,

70%). $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.85 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.45 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.3-7.4 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), y 3.85 ppm (s, 3H).

5 Etapa 3

2-[6-(4-trifluorometoxifenil)-1-metil-1H-indol-3-il]-2-oxoacetato de metilo

A una solución de 6-(4-trifluorometoxifenil)-1-metil-1H-indol (0.304 g, 1.04 mmol) en THF seco (5 mL) bajo nitrógeno a 0° C se agrega cloruro de oxalilo (0.11 mL, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se enfría en un baño de hielo. Se agrega metanol (1 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora luego se vierte en exceso de solución de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evapora hasta secado. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (aparato Biotage) utilizando 20-50% de acetato de etilo en hexano como un eluyente. Se obtiene el compuesto del título como un sólido de color crema (0.196 g, 50%), pf: 152-153° C. Espectro de masa (+APCI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z 378; $^1\text{HRMN}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.55 (s, 1H), 8.2 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.95 (t, 1H, $J=0.77$ Hz), 7.90-7.95 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H, $J=8.3$ Hz y 1.5 Hz), 7.45 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 4.0 (s, 3H), y 3.9 ppm (m, 3H).

Análisis Elemental para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4$:

Calculado: C, 60.48; H, 3.74; N, 3.71.

Encontrado: C, 60.60; H, 3.86; N, 3.60.

Etapa 4

Ácido {1-Metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético

5

La mezcla de 2-[6-(4-trifluorometoxifenil)-1-metil-1H-indol-3-il]-2-oxoacetato de metilo (0.120 g, 0.318 mmol), e hidróxido de sodio (1N, 1 mL, 1.0 mmol) en metanol (10 mL), se agita a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La mezcla se vierte en exceso de agua y se acidifica con ácido clorhídrico 1N. La mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, solución salina y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. La fase orgánica se evapora hasta secado y se seca bajo vacío a 55° C durante 12 horas para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0.0686 g, 59.1%), pf: 233-235° C (dec). Espectro de masa (+APCI, [M+H]⁺) m/z 364; ¹HRMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ13.8-14.0 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.95 (d, 1H, J=1.1 Hz), 7.85-7.95 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H, J=8.2 y 1.6 Hz), 7.45 (dd, 2H, J=8.8 Hz y 0.88 Hz), y 4.0 ppm (s, 3H).

Análisis Elemental para C₁₉H₁₄F₃NO₄:

Calculado: C, 59.51; H, 3.33; N, 3.86.

Encontrado: C, 59.39; H, 3.38; N, 3.71.

25 EJEMPLO 2

Ácido {1-Bencil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indol-3-il}(oxo)acético

Etapa 1

1-Bencil-6-bromo-1H-indol

Una solución de 6-bromoindol (5.0 g, 26 mmol) en DMF seco (45 mL) se enfría en un baño de hielo. Se agrega hidruro de sodio (2.2 g de 60% de dispersión en aceite, 55 mmol). Después de 5 agitar durante 30 minutos bajo nitrógeno a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo, y se agrega bromuro de bencilo (6.1 mL, 51 mmol). Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte 10 en exceso de agua, se acidifica con ácido clorhídrico 2N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica luego se lava con agua y solución salina, luego se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora hasta secado. La purificación del residuo mediante cromatografía flash utilizando hexano como un eluyente y 15 secando durante 30 minutos a 60° C produce 1-bencil-6-bromo-1H-indol (5.83 g, 80%) como un sólido ceroso, pf: 85-88° C. Espectro de masa (+ESI, [M+H]⁺) m/z 286; ¹HRMN (500 MHz, DMSO-d^{*}): d7.7 (d, 1H, J=0.61 Hz), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.30 (t, 2H, J=7.3 Hz), 7.2-7.25 (m, 1H), 7.2 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.15 (dd, 1H, J=8.4 Hz y 20 1.7 Hz), 6.5 (dd, 1H, J=3.1 Hz y 0.77 Hz), y 5.45 ppm (s, 2H).

Etapas 2**1-Bencil-6-(4-trifluorometoxilfenil)-1H-indol**

25 La mezcla de 1-bencil-6-bromo-1H-indol (0.272 g, 0.950 mmol), ácido 4-trifluorometoxibencenoborónico (0.217 g, 1.05 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0.0340 g, 0.0294 mmol) y carbonato de sodio (0.405 g, 3.82 mmol) en agua (1.9 mL), etanol (1 mL) y tolueno (5 mL) se calienta a reflujo durante 5

horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se evapora hasta secado. El residuo se particiona en cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora hasta secado. El residuo
5 se purifica mediante cromatografía flash utilizando hexano como un eluyente proporcionando el compuesto del título como aceite amarillo espeso. ¹HRMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 7.8 (d, 3H, J=7.7 Hz), 7.65 (d, 2H, J=7.7 Hz), 7.55 (d, 2H, J=2.0 Hz), 7.2-7.5 (m, 5H), 6.55 (d, 1H, J=1.5 Hz), y 5.5 ppm (s, 2H).

10

Etapas 3

2-[1-bencil-6-(4-trifluoromettaoxilfenil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetato de etilo

15 Siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1, 2-[1-bencil-6-(4-trifluorometoxifenil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetato de etilo se prepara a partir de 1-bencil-6-(4-trifluorometoxifenil)-1H-indol (1.20 g, 3.27 mmol), cloruro de oxalilo (0.85 mL, 10 mmol) en THF (20 mL), y etanol (5 mL). La
20 purificación mediante cromatografía flash (aparato Biotage) utilizando 5-10% de acetato de etilo en hexano como un eluyente produce el compuesto del título como una goma amarilla (0.128 g, 84%). ¹HRMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.7 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J=7.7 Hz), 8.0 (s, 1H), 7.8 (d, 2H, J=7.7 Hz), 7.65 (dd, 1H, J=7.7 Hz y 0.77 Hz), 7.45 (d, 2H, J=7.7 Hz), 7.25-7.4 (m, 5H), 5.65 (s,
25 y 0.77 Hz), 4.35 (q, 2H, J=7.2 Hz), y 1.35 ppm (t, 3H, J=7.2 Hz).

Etapas 4

Ácido {1-Bencil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético

Una mezcla de 2-[1-bencil-6-(4-trifluorometoxifenil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetato de etilo (1.27 g, 2.72 mmol), hidróxido de potasio (0.539 g, 9.61 mmol) en THF (12 mL) y agua (12 mL) se agita a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La mezcla se vierte en exceso de agua, se acidifica con ácido clorhídrico 2N, y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con

10 agua y solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evapora hasta secado. El residuo se seca bajo vacío a 92° C durante 15 horas para producir el compuesto del título (0.985 g, 82%) como un sólido amarillo. Una muestra cristalizada de isopropanol da un sólido, pf: 202-204° C (dec). Espectro de

15 masa (+APCI, [M+H]⁺) m/z 440; ¹HRMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ13.8-14.2 (br s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 7.95 (t, 1H, J=0.73 Hz), 7.8-7.85 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H, J= 8.3 Hz y 1.5 Hz), 7.45 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.25-7.4 (m, 5H), y 5.65 ppm (s, 2H).

Análisis Elemental para C₂₄H₁₆F₃NO₄:

20 Calculado: C, 65.61; H, 3.67; N, 3.19.

Encontrado: C, 65.59; H, 3.54; N, 3.18.

EJEMPLO 3

Ácido [5-(4-Acetilfenil)-1-bencil-1H-indol-3-il](oxo)acético

25

Etapas 1

1-[4-(1-Bencil-1H-indol-5-il)fenil]-1-etanona

Una mezcla de 1-bencil-5-bromo-1H-indol (1.00 g, 3.49 mmol), ácido 4-acetilfenilborónico (0.692 g, 4.22 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (0.0581 g, 0.0711 mmol), carbonato de potasio 5 (0.725 g, 5.25 mmol) en dioxano (35 mL) y agua (3.5 mL) se calienta a 65-70° C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evapora hasta secado y se particiona en acetato de etilo y ácido clorhídrico 2N. La fase orgánica se lava con agua y solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora 10 hasta secado. El residuo se purifica mediante cromatografía flash utilizando (1-10% de acetato de etilo en hexano y 10-15% de cloroformo en hexano) para producir 1-[4-(1-bencil-1H-indol-5-il)fenil]-1-etanona como un sólido de color amarillento (0.262 g, 23%), pf: 134-135° C. ¹HRMN (300 MHz, DMSO- d₆): δ7.95-8.1 (m, 15 3H), 7.85 (d, 2H, J=7.7 Hz), 7.5-7.65 (m, 3H), 7.2-7.4 (m, 5H), 6.6 (d, 1H, J=2.5 Hz), 5.5 (s, 2H), y 2.6 ppm (s, 3H).

Etapas 2

20 2-[5-(4-acetilfenil)-1-bencil-1H-indol-3-il]-2-oxoacetato de etilo

Se prepara 2-[5-(4-acetilfenil)-1-bencil-1H-indol-3-il]-2-oxoacetato de etilo a partir de 1-[4-(1-bencil-1H-indol-5-il)fenil]-1-etanona (0.255 g, 0.784 mmol), cloruro de oxalilo (0.14 mL, 1.6 mmol), y etanol (2 mL), siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1. La purificación mediante cromatografía flash utilizando 30-50% de cloroformo en hexano como un eluyente y secando a 55° C produce un sólido café (0.243

g, 73%). $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.75 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.05 (d, 2H, $J=9.2$ Hz), 7.8 (d, 2H, $J=7.7$ Hz), 7.7 (q, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.25-7.4 (m, 5H), 5.65 (s, 2H), 4.35 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.6 (s, 3H), y 1.35 ppm (t, 3H, $J=7.3$ Hz).

5

Etapa

Ácido 3 [5-(4-Acetilfenil)-1-bencil-1H-indol-3-il](oxo)acético

Se prepara ácido [5-(4-Acetilfenil)-1-bencil-1H-indol-3-il](oxo)acético a partir de [5-(4-acetilfenil)-1-bencil-1H-indol-3-il](oxo)acetato de etilo (0.225 g, 0.529 mmol), e hidróxido de potasio (0.104 g, 1.85 mmol) en THF (7 mL) y agua (7 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 2. Después de secar durante 15 horas a 96° C, se obtiene el compuesto del título como un sólido tostado (0.166 g, 79%), pf: 213-214° C (dec). Espectro de masa (- APCI, $[\text{M-H}]^-$) m/z 396; $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.75 (s, 1H), 8.5 (d, 1H, $J=1.7$ Hz), 8.05 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.8 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.7 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.65 (dd, 1H, $J=8.7$ Hz y 1.6 Hz), 7.25-7.4 (m, 5H), 5.65 (s, 2H), y 2.6 ppm (s, 3H).

Análisis Elemental para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}_4 \cdot 0.50 \text{ H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 73.87; H, 4.96; N, 3.45.

Encontrado H, 4.64; N, 3.32.

25 EJEMPLO 4

Ácido {1-Bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético

Etapa 1

1-Bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol

Se prepara 1-Bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol mediante acoplamiento de 1-bencil-5-bromo-1H-indol (5.2 g, 18 mmol) y ácido 4-trifluorometoxifenilborónico (4.7 g, 23 mmol), utilizando complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (0.88 g, 1.1 mmol), y carbonato de potasio (3.8 g, 27 mmol) en dioxano (135 mL) y agua (13.5 mL) la reacción de acuerdo con el procedimiento destacado en la **Etap**a 1 del **Ejemplo 3**. La purificación mediante cromatografía flash (aparato Biotage) utilizando hexano como un eluyente produce el compuesto del título como un sólido amarillo claro (2.8 g, 42%), pf: 62-63° C. ¹HRMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, J=7.7 Hz), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.4 (d, 3H, J=7.7 Hz), 7.2-7.35 (m, 5H), 6.6 (d, 1H, J=3.9 Hz), y 5.45 ppm (s, 2H).

Etapa 2

2-{1-bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}-2-oxoacetato de etilo

Se prepara {1-bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acetato de etilo a partir de 1-bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol (2.80 g, 7.62 mmol), cloruro de oxalilo (2.0 mL, 23 mmol), y etanol (4.5 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito en la **Etap**a 3 del **Ejemplo 1**. La purificación mediante cromatografía flash utilizando 5-10% de acetato de etilo en hexano como un eluyente luego se seca a 60° C suministrando el compuesto del título como una goma amarilla

(3.05 g, 86%). $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.75 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.8 (d, 2H, $J=9.2$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 7.6 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 7.45 (d, 2H, $J=9.2$ Hz), 7.3-7.4 (m, 5H), 5.85 (s, 2H), 4.35 (q, 2H, $J=7.5$ Hz), y 1.35 ppm (t, 3H, $J=7.5$ Hz).

5

Etapla 3

Ácido {1-Bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético

10 Se prepara ácido {1-Bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético a partir de 2-{1-bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}-2-oxoacetato de etilo (0.463 g, 0.991 mmol), hidróxido de potasio (0.224 g, 3.99 mmol) en THF (5 mL) y agua (5 mL) de acuerdo con el procedimiento
15 descrito en la **Etapla 4** del **Ejemplo 2**. El compuesto del título se obtiene como un sólido amarillo claro (0.314 g, 78%), pf 169-171° C. Espectro de masa (+APCI, $[\text{M-H}]^+$) m/z 440; $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.8-14.2 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 7.75-7.8 (m, 2H), 7.7 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.6 (dd, 1H, $J=8.7$
20 Hz), 7.45 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.25-7.35 (m, 5H), y 5.65 ppm (s, 2H).

Análisis Elemental para $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4$:

Calculado: C, 65.61; H, 3.67; N, 3.19.

Encontrado: C, 65.59; H, 3.54; N, 3.17.

25

EJEMPLO 5

Ácido [1-(4-Metilbencil)-5-fenil-1H-indol-3-il](oxo)acético

Etapla 1

5-Bromo-1-(4-metilbencil)-1H-indol

Se agrega NaH (60%, 2.53 g, 63.1 mmol) en forma de porción a una solución agitada de 5-bromoindol (8.25 g, 42.1 mmol) en DMF (80 mL) a 0° C bajo una atmósfera de nitrógeno durante un periodo de 10 min. La mezcla luego se calienta hasta temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, se agrega 4-metilbencil bromuro (12.0 g, 63.1 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apaga con cloruro de amonio acuoso y se diluye con agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se lava con agua y solución salina, luego se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Esta mezcla se concentra para dar un aceite crudo (14.1 g, 71%). La cristalización a partir de éter de petróleo proporciona el compuesto del título como un sólido blanco, p.f: 56-57° C. Espectro de masa (APCI, [M+H]⁺) m/z 300. ¹HRMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.73 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, J= 8.9 Hz), 7.18 (d, 1H, J= 10.5 Hz), 7.09 (d, 2H, J= 8.2 Hz), 7.07 (d, 2H, J= 8.2 Hz), 6.45 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), y 2.22 ppm (s, 3H).

Análisis Elemental para C₁₆H₁₄BrN:

Calculado: C, 64.02; H, 4.70; N, 4.67.

Encontrado: C, 63.66; H, 4.59; N, 4.71.

25 Etapa 2**1-(4-Metilbencil)-5-fenil-1H-indol**

Una mezcla de 5-bromo-1-(4-metilbencil)-1H-indol (1.0 g, 3.33 mmol), ácido bencenoborónico (0.621 g, 5.0 mmol), carbonato

de potasio (0.691 g, 5.0 mmol), y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) con metilenocloruro (1:1) (0.816 g, 1.0 mmol) en dioxano -agua (10:1, 16.5 mL) se agita a 70° C durante 2 día. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se lava con agua y solución salina, y luego se concentra con un aceite. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna flash utilizando hexano/acetato de etilo (96: 4) como un eluyente para dar el compuesto del título como un semi-sólido (0.48 g, 49%). Espectro de masa (+ESI, [M+H]⁺) *m/z* 298. ¹HRMN (300 MHz, DMSO-*d*⁶): δ 7.80 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.48 (d, 2H, *J* = 11.1 Hz), 7.38- 7.45 (m, 3H), 7.11 (m, 4 H), 6.52 (d, 2H, *J* = 2.8 Hz), 5.38 (s, 2H), y 2.22 ppm (s, 3H).

Análisis Elemental para C₂₂H₁₉N:

Calculado: C, 88.85; H, 6.44; N, 4.71.

Encontrado: C, 88.65; H, 6.42; N, 4.61.

Etapas 3

Ácido [1-(4-Metilbencil)-5-fenil-1H-indol-3-il] (oxo)acético

20

Se agrega en forma de gota cloruro de oxalilo (0.474 mL, 5.43 mmol) a una solución agitada de 1-(4-metilbencil)-5-fenil-1H-indol (0.46 g, 1.55 mmol) en THF (15 mL) a temperatura ambiente durante un periodo de 5 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, la reacción se apaga cuidadosamente con agua. La mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, y solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentra para dar el compuesto

del título como un sólido amarillo (0.41 g, 72%), p.f: 195-196°
C. Espectro de masa (ESI, $[M+H]^+$) m/z 370. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, DMSO-
 d_6): δ 13.95 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.63-7.66
(m, 3 H), 7.56 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 7.47 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz),
5 7.35 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.22 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J =$
8.0 Hz), 5.56 (s, 2H), y 2.25 ppm (s, 3H).

Análisis Elemental para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot 0.3 \text{ H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 76.91; H, 5.27; N, 3.74.

Encontrado: C, 76.85; H, 5.18; N, 3.61.

10

EJEMPLO 6

Ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(3-metilfenil)-1H-indol-3-
il] (oxo)acético

15 Etapa 1

5-Bromo-1-[4-(terc-butil)bencil]-1H-indol

El compuesto del título se prepara a partir de bromuro de 4-
(terc-butil)bencilo (180 g, 768 mmol) y 5-bromoindol (152 g, 768
20 mmol) en sustancialmente la misma forma, como se describe en la
Etapa 1 del Ejemplo 5. El producto (257 g, 97%) se obtiene como
un sólido amarillo, pf: 108-109° C. Espectro de masa (ESI,
 $[M+H]^+$) m/z 342. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.73 (s, 1H), 7.55
(s, 1H), 7.44 (d, 1H, $J = 8.71$ Hz), 7.30 (d, 2H, $J = 7.96$ Hz),
25 7.19 (d, 1H, $J = 8.71$ Hz), 7.10 (d, 2H, $J = 7.63$ Hz), 6.46 (s, 1H),
5.36 (s, 2H), y 1.21 ppm (s, 9H).

Análisis Elemental para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrN}$:

Calculado: C, 66.67; H, 5.89; N, 4.09.

Encontrado: C, 66.78; H, 5.86; N, 4.02.

Etapa 2

1-[4-(*terc*-Butil)bencil]-5-(3-metilfenil)-1H-indol

5 La mezcla de 5-bromo-1-(4-*terc*-butilbencil)-1H-indol (67.5 g, 197.2 mmol), ácido 3-metilbencenoborónico (27.6 g, 197.2 mmol), carbonato de potasio (27.2 g, 493 mmol), acetato de paladio(II) (0.338 g) y bromuro de tetrabutilamonio (63.5 g, 197.2 mmol) en 10% de dioxano en agua (desgasificado, 1.72 L) se
10 agita a 70° C. La reacción se monitorea por TLC. Se agrega ácido 3-metilbencenoborónico (45.2 g, 394.4 mmol) en cuatro porciones cada 10 horas, después de cuyo tiempo 5-bromo-1-(4-*terc*-butilbencil)-1H-indol no se detecta más por TLC. La reacción se enfría a temperatura ambiente y el disolvente se decanta. El
15 aceite en forma de goma oscuro se lava con agua y se extrae con éter de petróleo (4 x 2 L). Los extractos de éter de petróleo combinados se lavan con agua y se filtran. Esta mezcla se concentra a un volumen de aproximadamente 1.5 L y se le permite cristalizar. El sólido se aísla por filtración y se seca bajo
20 vacío a 60° C durante 10 horas, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (50.8 g, 73 %), pf: 94-95° C. Espectro de masa (ESI, [M+H]⁺) m/z 354. ¹HRMN (400 MHz, DMSO-d₆): d 7.79 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (d, 1H, J = 7.79 Hz), 7.37 (d, 2H, J=8.55 Hz), 7.32- 7.28 (m, 3H), 7.14 (d, 2H, J= 8.40 Hz), 7.09 (d, 1H, J= 8.40 Hz), 6.51 (d, 1H, J= 2.75 Hz), 5.38 (s, 2 H), 2.36 (s, 3H), y 1.21 ppm (s, 9H).

Análisis Elemental para C₂₆H₂₇N:

Calculado: C, 88.34; H, 7.70; N, 3.96.

Encontrado: C, 88.24; H, 7.64; N, 3.92.

Etapas 3

Ácido [1-(4-*terc*-Butilbencil)-5-(3-metilfenil)-1*H*-indol-3-il](oxo)acético

5

El compuesto del título se prepara a partir de 1-[4-(*terc*-butil)bencil]-5-(3- metilfenil)-1*H*-indol (44.6 g, 126.2 mmol) y cloruro de oxalilo (22.0 mL, 252.4 mmol) en sustancialmente la misma forma, como se describe en la Etapa 3 del Ejemplo 5. El
10 producto se obtiene como un sólido amarillo (51.4 g, 96 %), pf: 128-129° C. Espectro de masa (ESI, [M-H]⁻) *m/z* 424. ¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.50 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, *J* = 8.71 Hz), 7.56 (d, 1H, *J* = 8.55 Hz), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.40 Hz), 7.16 (d, 1H, *J* = 7.49
15 Hz), 5.57 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), y 1.22 ppm (s, 9H).

Análisis Elemental para C₂₅H₂₇NO₃:

Calculado: C, 79.03; H, 6.40; N, 3.29.

Encontrado: C, 78.77; H, 6.29; N, 3.25.

20 **EJEMPLO 7****EJEMPLO 7**

Inhibidores PAI-1 para el tratamiento de trastornos musculares

25 El ratón mdx es un modelo genético de distrofia muscular de Duchenne y Becker, que suministra un sistema modelo de la degeneración muscular con regeneración aberrante. En este modelo, una mutación contrasentido en el gen distrofina resulta en la ausencia de distrofina del sarcolema, y la posterior necrosis de

la fibra muscular PAI-1. Por el contrario, ratones deficientes en el inhibidor del activador de plasminógeno 1 han mejorado la regeneración musculoesquelética. Se ha hecho hipótesis que un inhibidor PAI-1 de molécula pequeña, tal como, por ejemplo ácido
5 {1-Bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético puede producir efectos potencialmente benéficos en el músculo esquelético de ratones mdx.

Ratones mdx hembra se compran de un vendedor comercial, y se
10 dividen en dos grupos de igual peso corporal. Se formula el ácido {1-Bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético en concentrado para roedores en una concentración de 1 mg de droga por 1 gramo de alimento (1 mg/g), y esta mezcla se forma en granos de alimento. Se utiliza concentrado para roedor paletizado
15 estándar como la dieta de control. Un grupo de ratones recibe la dieta que contiene droga mientras que el otro grupo recibe la dieta de control ad libitum. Cada dieta se codifica, y los técnicos que manejan los animales permanecen segados a la composición de la dieta durante el estudio.

20

8 ratones reciben la dieta que contiene droga o control durante nueve meses. Al final del estudio, se sacrifican los ratones, y se miden los pesos corporales y musculares. No hubo cambio en el peso del cuerpo entre grupos (28.1 ± 0.45 g para
25 tratado con droga vs. 28.3 ± 0.69 g para Control). El tratamiento con el inhibidor PAI-1 resulta en una mayor masa muscular gastronemia, sin embargo, los ratones tratados con droga exhiben un peso muscular de 141.0 ± 4.1 mg comparado con 128.9 ± 5.9 mg para ratones de control ($p=0.11$, 8.6% de diferencia en medias de

grupo). Debido a que la distrofia muscular es una enfermedad de atrofia progresiva, los cambios en el peso muscular se expresan rutinariamente por unidad de peso corporal en estudios preclínicos. Por lo tanto, el peso individual de cada músculo
5 gastronómico (mg) se expresa con relación al peso corporal total (g). Cuando se expresa en estas unidades, el tratamiento de droga también resulta en un peso muscular incrementado comparado con el peso muscular de ratones que se alimentan con concentrado normal. En ratones tratados con droga, la unidad por peso muscular del
10 peso corporal es 5.02 ± 0.13 mg/g, mientras que en ratones con la dieta de control, este valor es 4.56 mg/g ± 0.20 ($p=0.07$). Tomados juntos, estos datos indican que el tratamiento con el inhibidor PAI-1 sintético ácido {1-Bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético resulta en una
15 proporción relativa incrementada de peso músculo esquelético para el peso corporal en un modelo de murino de distrofia muscular.

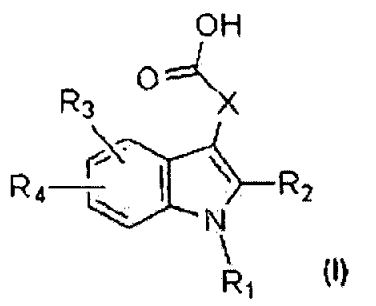
Varias modificaciones de la invención, en adición a aquellas descritas aquí, serán evidentes para aquellos expertos en la
20 técnica a partir de la anterior descripción. Tales modificaciones también están destinadas a caer dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada referencia, que incluye todas las patentes, solicitudes de patente, y publicaciones, citadas en la presente solicitud, se incorporan aquí como referencia en su
25 totalidad.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica:

- 5 1. Un método para tratar daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular, en donde dicho método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente
10 aceptable, solvato o éster de este, a un mamífero en necesidad de este:

15



en donde:

20

X es un enlace químico, $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-$;

25

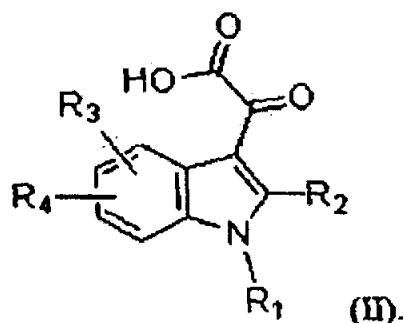
R_1 es alquilo C_1-C_8 , $(-\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo C_3-C_6 , en donde n es un entero de 0 a 3, piridinilo, $-\text{CH}_2$ -piridinilo, fenilo o bencilo, los anillos de los grupos cicloalquilo, piridinilo, fenilo y bencilo se sustituyen opcionalmente por, de 1 a 3 grupos seleccionados de, halógeno, alquilo C_1-C_4 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , -OH, $-\text{NH}_2$, o $-\text{NO}_2$;

R_2 es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-CH_2OH$ o CH_2OAc ;

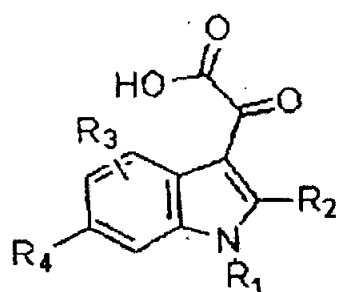
R_3 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 ,
 5 alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquenilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquenilo C_3-C_6 , $-NH_2$, o $-NO_2$; y

R_4 es cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 ,
 10 cicloalquenilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquenilo C_3-C_6 , fenilo, bencilo, piridinilo, o $-CH_2$ -piridinilo, con los anillos de estos grupos siendo opcionalmente sustituidos por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_4 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-O$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 ,
 15 alcoxi C_1-C_3 , $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$ o (CO) alquilo C_1-C_6 .

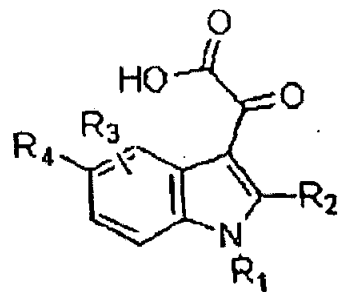
2. El método de la reivindicación 1 en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de este:



3. El método de la reivindicación 1 en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (III) o (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de este

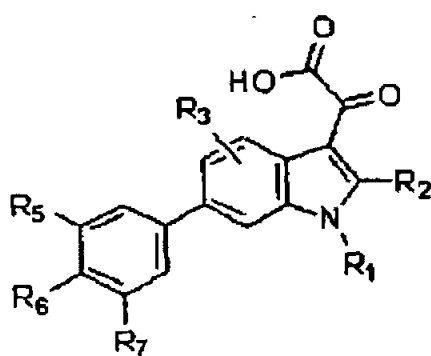


(III) o.

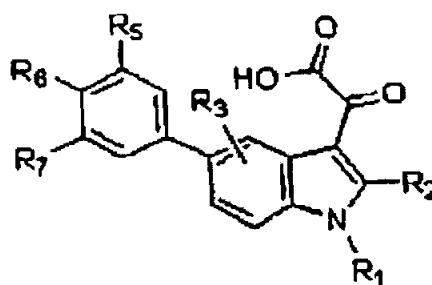


(IV).

4. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (V) o fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de este:



(V)



(VI)

en donde:

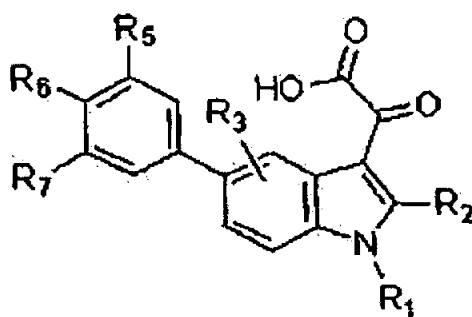
R₁ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, o bencilo, los anillos de los grupos cicloalquilo y bencilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -OH, -NH₂, o -NO₂;

R₂ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, o perfluoroalquilo C₁-C₃;

R_3 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 ,
alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-
 C_6 , $-NH_2$, o $-NO_2$; y

5 R_5 , R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de H, halógeno,
alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-
perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , -OH, $-NH_2$, o $-NO_2$.

5. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de
10 fórmula (I) es un compuesto de fórmula (VI), o una sal
farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de este:



(VI)

20 en donde:

R_1 es bencilo, el grupo bencilo se sustituye opcionalmente
por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo
 C_1-C_4 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 ,
25 o alcoxi C_1-C_3 ;

R_2 es H;

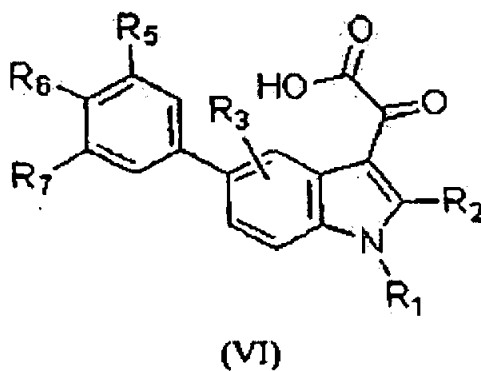
R_3 es H; y

R_5 , R_6 y R_7 son independientemente H, halógeno, alquilo C_1 - C_3 , perfluoroalquilo C_1 - C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1 - C_3 o alcoxi C_1 - C_3 .

5

6. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de este:

10



15

en donde:

20

R_1 es alquilo C_1 - C_8 , $(-CH_2)_n$ - cicloalquilo C_3 - C_6 , en donde n es un entero de 0 a 3, o bencilo, los anillos de los grupos cicloalquilo, piridinilo, fenilo y bencilo se sustituyen opcionalmente por, de 1 a 3 grupos seleccionados de, halógeno, alquilo C_1 - C_4 , perfluoroalquilo C_1 - C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1 - C_3 , o alcoxi C_1 - C_3 ;

25

R_2 es H, $-CH_2OH$ o CH_2OAc ;

R_3 es H;

R₅, R₆ y R₇ son independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o (CO)alquilo C₁-C₆.

- 5 7. El método de la reivindicación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde por lo menos uno de R₅, R₆ y R₇ no es H.
8. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de
10 fórmula (I) es
- a) ácido {1-Metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- b) ácido {1-Metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- 15 c) ácido {1-Etil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- d) ácido {1-Etil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- e) ácido {1-Bencil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- 20 f) ácido {1-Bencil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- g) ácido {1-[4-(terc-Butil)bencil]-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- 25 h) ácido {1-[4-(terc-Butil)bencil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo) ácido acético;
- i) ácido {1-Bencil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

- j) ácido {6-[4-(terc-Butil)fenil]-1-metil-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- k) ácido [5-(4-Acetilfenil)-1-bencil-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- 5 l) ácido {1-Bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- m) ácido {1-Bencil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- n) ácido {1-Bencil-5-[4-(terc-butyl)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- 10 o) ácido [1-Bencil-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- p) ácido {1-Bencil-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- 15 q) ácido {1-Bencil-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- r) ácido [1-Bencil-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- s) ácido {1-(4-terc-Butilbencil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- 20 t) ácido {1-Bencil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- u) ácido [1-Bencil-6-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- 25 v) ácido {1-Bencil-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- w) ácido {1-(4-Metilbencil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

- x) ácido {1-(4-Fluorobencil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- y) ácido [1-Butil-5-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- 5 z) ácido [1-Butil-5-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- aa) ácido [1-Butil-5-(3-metoxifenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- bb) ácido [1-Butil-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- 10 cc) ácido {1-Butil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- dd) ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(3-metilfenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- 15 ee) ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(3-metoxifenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- ff) ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(4-terc-butilfenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- gg) ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- 20 hh) ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- ii) ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(2-metilfenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- 25 jj) ácido {1-(2-Etilbutil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- kk) ácido {2-[(Acetiloxi)metil]-1-(4-metilbencil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

- ll) ácido {2-(Hidroximetil)-1-(4-metilbencil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- mm) ácido {2-[(Acetiloxi)metil]-1-bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- 5 nn) ácido {1-Bencil-2-(hidroximetil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- oo) ácido [5-(3-Clorofenil)-1-ciclopentil-1H-indol-3-il]-oxo-acético;
- pp) ácido [5-(3-clorofenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- 10 qq) ácido [5-(3-clorofenil)-1-(3-metilciclopropil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- rr) ácido [5-(3-clorofenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- 15 ss) ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- tt) ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- uu) ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(3-metilciclopentil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- 20 vv) ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- ww) ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentilpropil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- 25 xx) ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- yy) ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;

zz) ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(3-metilciclopentil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;

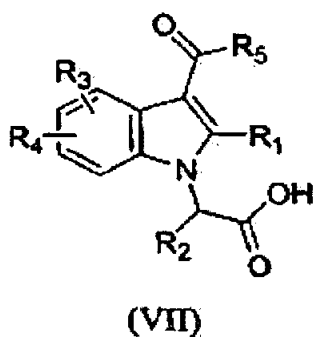
aaa) ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;

5 bbb) ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentilpropil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;o

ccc) ácido [5-(4-metoxifenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de estos.

9. Un método para tratar daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular, en donde dicho
15 método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (VII), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de este, a un mamífero en necesidad de este:



25

en donde:

R₁ es hidrógeno, alquilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, o perfluoroalquilo C₁-C₃, en donde

los grupos alquilo y cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, -CN, alcoxi C₁-C₆, -OH, -NH₂, o -NO₂;

5 R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, tienilo, CH₂-tienilo, furanilo, CH₂-furanilo, oxazoilo, CH₂-oxazoilo, fenilo, bencilo, CH₂-naftilo, en donde el grupo alquilo y los anillos de los grupos cicloalquilo, tienilo, furanilo, oxazoilo, 10 fenilo, bencilo, y naftilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-perfluoroalquilo C₁-C₃, -S-perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -CO₂R₆, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, 15 OH, -NH₂, o -NO₂;

R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, o -NO₂;

20

R₄ es alquilo C₃-C₈, alquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, tienilo, furanilo, oxazoilo, fenilo, benzo[b]furano-2-ilo, benzo[b]tien-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, naftilo, en 25 donde los grupos alquilo y los anillos de los grupos cicloalquilo, tienilo, furanilo, oxazoilo, fenilo, benzofuranilo, benzotienilo, y naftilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-

perfluoroalquilo C_1-C_3 , -S-perfluoroalquilo C_1-C_3 ,
alcoxi C_1-C_3 , $-OCHF_2$, $-CN$, $-COOH$, CH_2CO_2H , $-C(O)CH_3$, $-$
 $C(O)OR_6$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$;

5 R_5 es alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-
 C_6 , piridinilo, $-CH_2$ -piridinilo, tienilo, CH_2 -tienilo,
furanilo, CH_2 -furanilo, oxazoilo, CH_2 -oxazoilo, fenilo,
bencilo, benzo[b]furano-2-ilo, benzo[b]tien-2-ilo,
benzo[1,3]dioxol-5-ilo, naftilo, CH_2 -naftilo, 9H-
10 fluoren-1-ilo, PH-fluoren-4-ilo, 9H-fluoren-9-ilo, 9-
fluorenona-1-ilo, 9-fluorenona-2-ilo, 9-fluorenona-4-
ilo, CH_2 -9H-fluoren-9-ilo, en donde el grupo alquilo y
los anillos de los grupos cicloalquilo, piridinilo,
tienilo, furanilo, oxazoilo, fenilo, bencilo,
15 benzofuranilo, benzotienilo, naftilo, fluorenilo, y
fluorenona se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3
grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 ,
cicloalquilo C_3-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-
perfluoroalquilo C_1-C_3 , -S-perfluoroalquilo C_1-C_3 ,
20 alcoxi C_1-C_3 , fenoxi, $-OCHF_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CH_2CO_2H$, $-$
 $C(O)CH_3$, $-CO_2R_6$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$,
en donde el grupo fenoxi se sustituye opcionalmente por
de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-
 C_3 , o perfluoroalquilo C_1-C_3 ; y

25

R_6 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-
 C_6 , o bencilo.

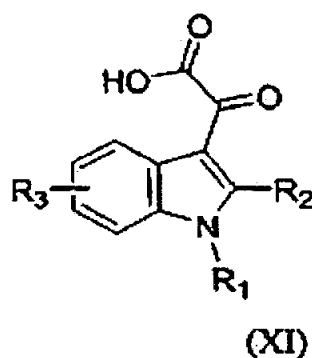
10. El método de la reivindicación 9 en donde el compuesto de
Fórmula (VIII) es

(a) ácido [3-(4-clorobenzoil)-5-(4-clorofenil)-1H-indol-1-
il]acético;

(b) ácido [3-(Benzo[b]tiofen-2-carbonil)-5-(4-metilfenil)-
1H-indol-1-il]-acético;

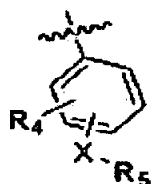
(c) ácido [3-(4-clorobenzoil)-5-(4-metilfenil)-1H-indol-1-
il]-acético; o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de
éster, o solvato de estos.

11. Un método para tratar daño muscular, atrofia muscular
progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o
velocidad reducida de reparación muscular, en donde dicho
método comprende administrar una cantidad efectiva de un
compuesto de fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente
aceptable, solvato o éster de este, a un mamífero en
necesidad de este:



en donde:

R₁ es la porción:



R_1 es alquilo C_1-C_8 , benzo[1,3]dioxo-5il-metilo,
 cicloalquilalquilo en donde la cadena alquilo es C_1-C_3 ,
 heteroarilalquilo en donde la cadena alquilo es C_1-C_3 ,
 5. arilalquilo en donde la cadena alquilo es C_1-C_3 ,
 preferiblemente seleccionado de bencilo, CH_2 -1-naftilo,
 CH_2 -2-naftilo, CH_2CH_2 -fenilo, o CH_2CH_2 -naftilo, en donde
 los grupos alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, y arilo
 se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos
 10 seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo
 C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 ,
 perfluoroalcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 ,
 perfluoroalquiltio C_1-C_3 , $-OCHF_2$, $-CN$, $-C(O)CH_3$, $-CO_2R_7$,
 $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$;

15

R_4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 ,
 perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , perfluoroalcoxi
 C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , perfluoroalquiltio C_1-C_3 , $-OCHF_2$,
 $-CN$, $-COOH$, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-CO_2R_7$, $-C(O)NH_2$, -
 20 $S(O)_2CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$;

X es O, S, o NH;

R_5 es alquilo C_1-C_8 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-
 25 C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , heteroarilo, $-CH_2$ -
 heteroarilo, fenilo, o arilalquilo en donde la cadena
 alquilo es C_1-C_8 , en donde los anillos de los grupos
 cicloalquilo, heteroarilo, fenilo, y arilo se
 sustituyen opcionalmente por de 1 a 5 grupos

seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxí C_1-C_3 , perfluoroalcoxí C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , perfluoroalquiltio C_1-C_3 , heteroarilo, $-OCHF_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-CO_2R_7$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$;

R_2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , o perfluoroalquilo C_1-C_3 , en donde los grupos alquilo y cicloalquilo se sustituyen opcionalmente por halógeno, $-CN$, alcoxí C_1-C_6 , $-COOH$, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-CO_2R_7$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$;

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_1-C_8 , alquinilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , heteroarilo, o fenilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y fenilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxí C_1-C_3 , perfluoroalcoxí C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , perfluoroalquiltio C_1-C_3 , $-OCHF_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-CO_2R_7$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$;

o R_3 es la porción $X-R_6$;

R_6 es alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_1-C_8 , alquinilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , heteroarilo, fenilo, aril-alquilo en donde la cadena

alquilo es C_1-C_8 , CH_2CH_2 -fenilo, o CH_2CH_2 -naftilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y arilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 , -S-perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , $-OCHF_2$, $-CN$, $-C(O)CH_3$, $-CO_2R_7$, $-S(O)_2CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$; y

10 R_7 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , o aril-alquilo C_1-C_8 .

12. El método de la reivindicación 11 en donde el compuesto de fórmula (XI) es

15

(a) ácido $(1-\{4-[(4\text{-cianobencil})\text{oxi}]\text{fenil}\}-1H\text{-indol-3-il})\text{(oxo)acético}$;

(b) ácido $\{1-[4-(3\text{-metoxi-benciloxi})\text{-fenil}]\text{1H-indol-3-il}\}\text{-oxo-acético}$;

20 (c) ácido $\{1-[4-(3\text{-cloro-benciloxi})\text{-fenil}]\text{1H-indol-3-il}\}\text{-oxo-acético}$;

(d) ácido $\{1-[4-(4\text{-cianobenciloxi})\text{-fenil}]\text{-5-fluoro-1H-indol-3-il}\}\text{-oxo-acético}$;

(e) ácido $\{1-[4-(3,5\text{-dimetoxi-benciloxi})\text{-fenil}]\text{-5-fluoro-1H-indol-3-il}\}\text{-oxo-acético}$;

25

(f) ácido $\{1-[4-(3\text{-cloro-benciloxi})\text{-fenil}]\text{-5-metil-1H-indol-3-il}\}\text{-oxo-acético}$;

(g) ácido $(1-[4-(2,4\text{-diclorobenciloxi})\text{-fenil}]\text{-5-metil-1H-indol-3-il})\text{-oxo-acético}$;

(h) ácido {5-Cloro-1-[3-(4-ciano-benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(i) ácido {5-Cloro-1-[3-(3,5-dimetoxi benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético;

5 (j) ácido {1-[4-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(j) ácido {1-[4-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético;

10 (k) ácido [1-(4-{[5-(etoxicarbonil)-2-furil]metoxi}fenil)-5-fluoro-1H-indol-3-il](oxo)acético;

(l) ácido {1-[4-(2,6-dicloropiridin-4-ilmetoxi)-fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(m) ácido {5-Cloro-1-[3-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético;

15 (n) ácido [5-cloro-1-(3-{[5-(etoxicarbonil)-2-furil]metoxi}fenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;

(o) ácido 5-Cloro-1-[3-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético;

20 (p) ácido [1,5-bis-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético;

(q) ácido [1,5-bis-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético;

(r) ácido {1-(4-fluorobencil)-5-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

25 (s) ácido [1-bencil-5-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-1H-indol-3-il](oxo)acético;

(t) ácido (1-bencil-5-benciloxi-1H-indol-3-il)-oxo-acético;

(u) ácido (5-aliloxi-1-ciclobutilmetil-1H-indol-3-il)-oxo-acético;

(v) ácido (5-aliloxi-1-fenetil-1H-indol-3-il)-oxo-acético;

(w) ácido (5-aliloxi-1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-1H-indol-3-il)-oxo-acético;

5 (x) ácido (5-aliloxi-1-[2-(4-metoxifenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético;

(y) ácido (5-aliloxi-1-[2-naftaleno-1-il-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético;

(z) ácido (5-aliloxi-1-[2-(3-trifluorometilfenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético;

10 (aa) ácido (5-aliloxi-1-[2-(4-bromofenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético;

(bb) ácido {1-[4-(4-terc-butil-benciloxi)-fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

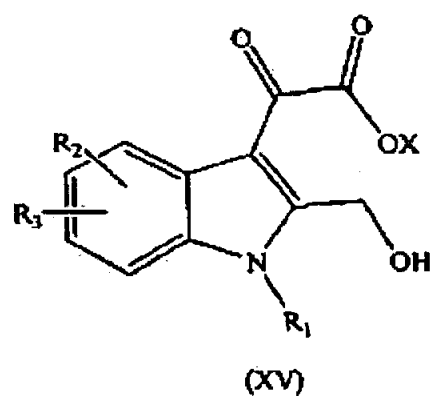
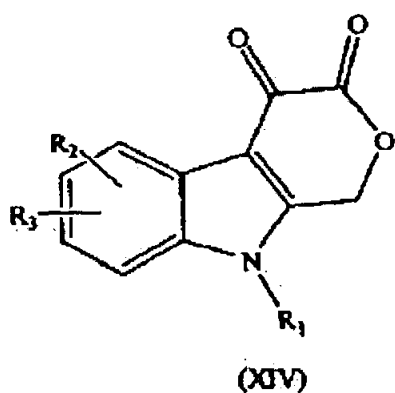
15 (cc) ácido {1-[4-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benciloxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético; o

(dd) ácido {5-Cloro-1-[3-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il)-oxo-acético; o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de estos.

20

13. Un método para tratar daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular, en donde dicho método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (XIV) o (XV), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de este, a un mamífero en necesidad de este:

25



en donde:

10 X es hidrógeno, un metal álcali o una porción de amina
básica;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-
cicloalquilo C₃-C₆, piridinilo, -CH₂-piridinilo, fenilo
15 o bencilo, en donde los anillos de los grupos
cicloalquilo, piridinilo, fenilo y bencilo se
sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos
seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆,
perfluoroalquilo C₁-C₆, -O-perfluoroalquilo C₁-C₆,
20 alcoxi C₁-C₆, -OH, -NH₂, o -NO₂;

R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo
C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-
cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo, -NH₂, o -NO₂; y

25

R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo
C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-
cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo, -NH₂, -NO₂, fenilo,
bencilo, benciloxi, piridinilo, o -CH₂-piridinilo, en

donde los anillos de estos grupos se sustituyen
opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de
fenilo, halógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆,
-O-perfluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -OH, -NH₂, o -
5 NO₂.

14. El método de la reivindicación 13 en donde el compuesto de
fórmula (XIV) o (XV) es

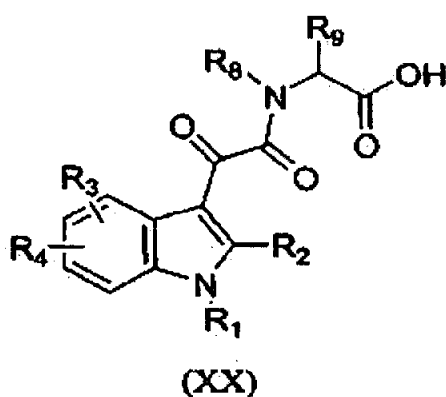
- 10 (a) 9-(4-Metilbencil)-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,9-
dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
- (b) 9-Bencil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,9-
dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
- (c) 9-(4-Metilbencil)-6-(3-Metilfenil)-1,9-
15 dihidropirano[3,4-b]indol-3,3-diona;
- (d) 9-(4-terc-butilbencil)-6-(3-Metilfenil)-1,9-
dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
- (e) 6-(Benciloxi)-9-(4-metilbencil)-1,9-dihidropirano[3,4-
b]indol-3,4-diona;
- 20 (f) 6-(Benciloxi)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
- (g) 6-(Benciloxi)-9-(4-tertbutilbencil)-1,9-
dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
- (h) 9-(4-tertbutibencil)-6-hidroxi-1,9-dihidropirano[3,4-
b]indol-3,4-diona;
- 25 (i) 9-bencil-6-(4-clorofenil)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-
3,4-diona;
- (j) ácido [1-bencil-5-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-1H-
indol-3-il](oxo)acético;

(k) ácido [1-bencil-5-(1,1-bifenil-4-il)-2-(hidroximetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;

(l) 9-bencil-6-(3-Metilfenil)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; o

5 (m) 9-bencil-6-(1-1-bi-fenil-4-il)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de estos.

15. Un método para tratar daño muscular, atrofia muscular
 10 progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular, en donde dicho método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (XX), o una sal farmacéuticamente
 15 aceptable, solvato o éster de este, a un mamífero en necesidad de este:



en donde:

25 R₁ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, piridinilo, -CH₂-piridinilo, fenilo o bencilo, los anillos de los grupos cicloalquilo, piridinilo, fenilo y bencilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de

halógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , -OH, -NH₂, y -NO₂;

R₂ es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , -CH₂-
5 cicloalquilo C_3-C_6 , o perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo
 C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , -CH₂-
cicloalquilo C_3-C_6 , -NH₂, o -NO₂;

10 R₄ es fenilo, bencilo, benciloxi, piridinilo, o -CH₂-
piridinilo, en donde los anillos de estos grupos se
sustituyen opcionalmente por 1 a 3 grupos seleccionados
del grupo que consiste de halógeno, alquilo C_1-C_3 ,
15 perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 ,
alcoxi C_1-C_3 , -OH, -NH₂, y -NO₂;

R₈ es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , -CH₂-
cicloalquilo C_3-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , arilo, arilo
20 sustituido, alquil-arilo, o alquil-arilo sustituido; y

R₉ es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo ramificada C_3-C_6 ,
hidroxialquilo C_1-C_6 , 4-hidroxibencilo, 3-
indolilimetileno, 4-imidazolilmetileno, HSCH₂-,
25 CH₃SCH₂CH₂-, H₂NC(=O)CH₂-, H₂NC(=O)CH₂CH₂-, HO₂CCH₂-,
HO₂CCH₂CH₂-, H₂NCH₂CH₂CH₂CH₂-, H₂NC(=NH)NHCH₂CH₂CH₂-, o se
toman juntos con R₈. -CH₂CH₂CH₂-.

16. El método de la reivindicación 15 en donde el compuesto de fórmula (XX) es

(a) ácido {[1-(4-terc-butilbencil)-5-(3-metilfenil)-1H-indol-3-il](oxo)acetil]amino} acético;

(b) ácido 2-[(2-{1-Bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}-2-oxoacetil)amino]acético; o

(c) ácido 2-[(2-{1-Bencil-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}-2-oxoacetil)(metil)amino]acético; o una sal farmacéuticamente aceptable o forma de éster de estos.

17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde dicho daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular se origina por o está asociada con diabetes, hiperglicemia, enfermedades neuromotrices, síndrome de túnel carpiano, infección crónica, tuberculosis, enfermedad de Addison, atrofia muscular espinal de adulto, anorexia nerviosa, dermatomiositis, miositis de cuerpo de inclusión, incontinencia pigmenti, neuralgia intercostal, artritis reumatoide juvenil, enfermedades de Perthes, neuropatía motriz multifocal, síndrome nefrítico, osteogenia imperfecta, síndrome post-polio, atrofia muscular espinal, lesión nerviosa, neuropatía, neuropatía diabética, o neuropatía alcohólica.

18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde dicho daño muscular se asocia con esfuerzo muscular normal o ejercicio.
- 5 19. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde dicho daño muscular se asocia con lesión traumática al músculo.
- 10 20. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde dicha atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular, o velocidad reducida de reparación muscular se origina por o se asocia con distrofia muscular.
- 15 21. El método de la reivindicación 20, en donde dicha distrofia muscular es distrofia Duchenne, Becker, distal, ocular, Emery-Dreifuss, facioescapulohumeral, Fukuyama congénita, miembro-cintura, miotónica, oculofaríngea o distrofia muscular autosómica recesiva severa del niño.
- 20 22. El método de la reivindicación 21 en donde dicha distrofia muscular es Duchenne.
- 25 23. El método de la reivindicación 20, en donde dicho método comprende adicionalmente la administración de por lo menos un agente anabólico.
24. El método de la reivindicación 23, en donde dicho agente anabólico es un andrógeno anabólico.

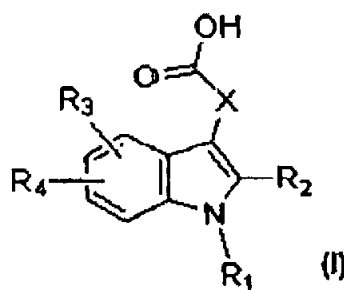
25. El método de la reivindicación 20, en donde dicho método comprende adicionalmente la administración de un glucocorticoide.

5

26. Una composición farmacéutica, útil para el tratamiento de daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular, en donde dicha composición comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de este, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable:

10

15



en donde:

20

X es un enlace químico, -CH₂- o -C(O)-;

R₁ es alquilo C₁-C₈, (CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₆, en donde n es un entero de 0 a 3, piridinilo, -CH₂-piridinilo, fenilo o bencilo, los anillos de los grupos cicloalquilo, piridinilo, fenilo y bencilo se sustituyen opcionalmente por, de 1 a 3 grupos seleccionados de, halógeno, alquilo C₁-C₄, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -OH, -NH₂, o -NO₂;

25

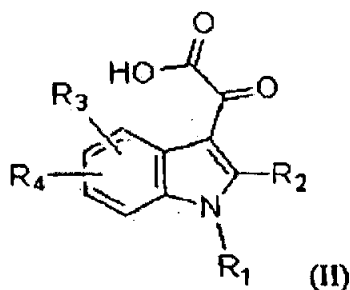
R_2 es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-CH_2OH$ o CH_2OAc ;

5 R_3 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxí C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquenilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquenilo C_3-C_6 , $-NH_2$, o $-NO_2$; y

10 R_4 es cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquenilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquenilo C_3-C_6 , fenilo, bencilo, piridinilo, o $-CH_2$ -piridinilo, con los anillos de estos grupos siendo opcionalmente sustituidos por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_4 ,
15 perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-O$ -perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxí C_1-C_3 , $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$ o (CO) alquilo C_1-C_6 .

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 26 en donde el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula (II):

20



25

28. La composición farmacéutica de la reivindicación 27 en donde

R_4 es fenilo opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_4 ,

perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 ,
alcoxi C_1-C_3 , -OH, $-NH_2$, $-NO_2$ o (CO)alquilo C_1-C_6 .

29. La composición farmacéutica de la reivindicación 27 en donde

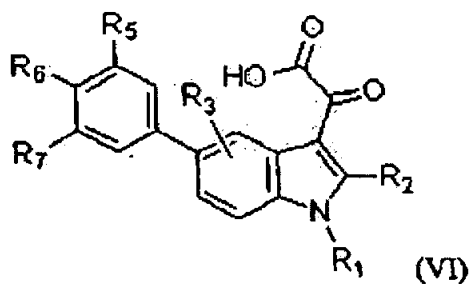
5

R_4 es fenilo sustituido por de 1 a 3 grupos seleccionados de
halógeno, alquilo C_1-C_4 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-
perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , -OH, $-NH_2$, $-NO_2$ o
(CO)alquilo C_1-C_6 .

10

30. La composición farmacéutica de la reivindicación 26, en
donde dicho compuesto de fórmula (I), es un compuesto de
fórmula (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato
o éster:

15



20

en donde:

R_1 es bencilo, el grupo bencilo se sustituye opcionalmente
por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo
 C_1-C_4 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 ,
o alcoxi C_1-C_3 ;

25

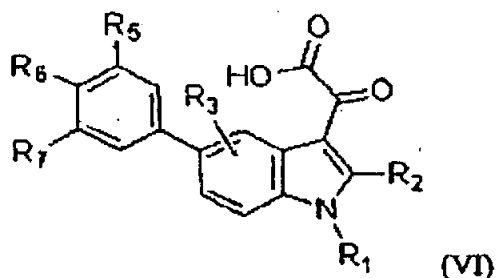
R_2 es H;

R₃ es H; y

R₅, R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de H, halógeno,
alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-
perfluoroalquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃.

31. La composición farmacéutica de la reivindicación 30 en donde
por lo menos uno de R₅, R₆ y R₇ no es H.

32. La composición farmacéutica de la reivindicación 26, en
donde dicho compuesto de fórmula (I), es un compuesto de
fórmula (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato
o éster:



en donde:

R₁ es alquilo C₁-C₈, (-CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₆, en donde n es
un entero de 0 a 3, o bencilo, los anillos de los
grupos cicloalquilo, piridinilo, fenilo y bencilo se
sustituyen opcionalmente por, de 1 a 3 grupos
seleccionados de, halógeno, alquilo C₁-C₄,
perfluoroalquilo C₁-C₃, -O- perfluoroalquilo C₁-C₃, o
alcoxi C₁-C₃;

R_2 es H, $-\text{CH}_2\text{OH}$ o CH_2OAc ;

R_3 es H;

5 R_5 , R_6 y R_7 son independientemente H, halógeno, alquilo C_1 - C_3 , perfluoroalquilo C_1 - C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1 - C_3 alcoxi C_1 - C_3 o (CO)alquilo C_1 - C_6 .

33. La composición farmacéutica de la reivindicación 32 en donde
10 por lo menos uno de R_5 , R_6 y R_7 no es H.

34. La composición farmacéutica de la reivindicación 26, en donde dicho compuesto es selecciona de:

15 a) ácido {1-Metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

b) ácido {1-Metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

c) ácido {1-Etil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

20 d) ácido {1-Etil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

e) ácido {1-Bencil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

25 f) ácido {1-Bencil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

g) ácido {1-[4-(terc-Butil)bencil]-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

h) ácido {1-[4-(terc-Butil)bencil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo) ácido acético;

- i) ácido {1-Bencil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- j) ácido {6-[4-(*terc*-Butil)fenil]-1-metil-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- 5 k) ácido [5-(4-Acetilfenil)-1-bencil-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- l) ácido {1-Bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- m) ácido {1-Bencil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- 10 n) ácido {1-Bencil-5-[4-(*terc*-butil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- o) ácido [1-Bencil-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- 15 p) ácido {1-Bencil-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- q) ácido {1-Bencil-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- r) ácido [1-Bencil-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- 20 s) ácido {1-(4-*terc*-Butilbencil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- t) ácido {1-Bencil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- 25 u) ácido [1-Bencil-6-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- v) ácido {1-Bencil-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

- w) ácido {1-(4-Metilbencil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- x) ácido {1-(4-Fluorobencil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- 5 y) ácido [1-Butil-5-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- z) ácido [1-Butil-5-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- aa) ácido [1-Butil-5-(3-metoxifenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- 10 bb) ácido [1-Butil-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- cc) ácido {1-Butil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- 15 dd) ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(3-metilfenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- ee) ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(3-metoxifenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- ff) ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(4-terc-butilfenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- 20 gg) ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- hh) ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- 25 ii) ácido [1-(4-terc-Butilbencil)-5-(2-metilfenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- jj) ácido {1-(2-Etilbutil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;

- kk) ácido {2-[(Acetiloxi)metil]-1-(4-metilbencil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- ll) ácido {2-(Hidroximetil)-1-(4-metilbencil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- 5 mm) ácido {2-[(Acetiloxi)metil]-1-bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- nn) ácido {1-Bencil-2-(hidroximetil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;
- oo) ácido [5-(3-Clorofenil)-1-ciclopentil-1H-indol-3-il]-oxo-acético;
- 10 pp) ácido [5-(3-clorofenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- qq) ácido [5-(3-clorofenil)-1-(3-metilciclopropil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- 15 rr) ácido [5-(3-clorofenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- ss) ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- tt) ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- 20 uu) ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(3-metilciclopentil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- vv) ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- 25 ww) ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentilpropil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;
- xx) ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;

yy) ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;

zz) ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(3-metilciclopentil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;

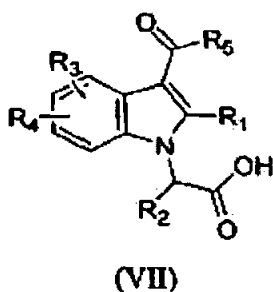
5 aaa) ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;

bbb) ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentilpropil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;o

10 ccc) ácido [5-(4-metoxifenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de estos.

35. Una composición farmacéutica, útil para el tratamiento de
15 daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular, en donde dicha composición comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (VII), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de
20 este, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable:



25

en donde:

R₁ es hidrógeno, alquilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, o perfluoroalquilo C₁-C₃, en donde los grupos alquilo y cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, -CN, alcoxi C₁-C₆, -OH, -NH₂, o -NO₂;

R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, tienilo, CH₂-tienilo, furanilo, CH₂-furanilo, oxazoilo, CH₂-oxazoilo, fenilo, bencilo, CH₂-naftilo, en donde el grupo alquilo y los anillos de los grupos cicloalquilo, tienilo, furanilo, oxazoilo, fenilo, bencilo, y naftilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-perfluoroalquilo C₁-C₃, -S-perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -CO₂R₆, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o -NO₂;

R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, o -NO₂;

R₄ es alquilo C₃-C₈, alqueno C₃-C₆, alquino C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, tienilo, furanilo, oxazoilo, fenilo, benzo[b]furano-2-ilo, benzo[b]tien-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, naftilo, en donde los grupos alquilo y los anillos de los grupos cicloalquilo, tienilo, furanilo, oxazoilo, fenilo, benzofuranilo, benzotienilo, y naftilo se sustituyen

opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 , -S-perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , -OCHF₂, -CN, -COOH, CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -C(O)OR₆, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o -NO₂;

R₅ es alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , -CH₂-cicloalquilo C_3-C_6 , piridinilo, -CH₂-piridinilo, tienilo, CH₂-tienilo, furanilo, CH₂-furanilo, oxazoilo, CH₂-oxazoilo, fenilo, bencilo, benzo[b]furano-2-ilo, benzo[b]tien-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, naftilo, CH₂-naftilo, 9H-fluoren-1-ilo, 9H-fluoren-4-ilo, 9H-fluoren-9-ilo, 9-fluorenona-1-ilo, 9-fluorenona-2-ilo, 9-fluorenona-4-ilo, CH₂-9H-fluoren-9-ilo, en donde el grupo alquilo y los anillos de los grupos cicloalquilo, piridinilo, tienilo, furanilo, oxazoilo, fenilo, bencilo, benzofuranilo, benzotienilo, naftilo, fluorenilo, y fluorenona se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , -O-perfluoroalquilo C_1-C_3 , -S-perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , fenoxi, -OCHF₂, -CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -CO₂R₆, -C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o -NO₂, en donde el grupo fenoxi se sustituye opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , o perfluoroalquilo C_1-C_3 ; y

R₆ es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , -CH₂-cicloalquilo C_3-C_6 , o bencilo.

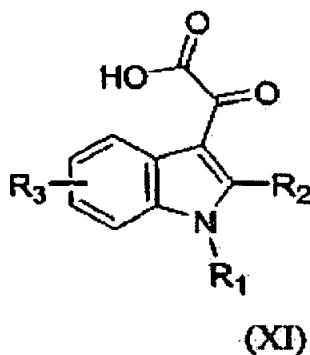
36. La composición farmacéutica de la reivindicación 35 en donde el compuesto de Fórmula (VIII) es

(a) ácido [3-(4-clorobenzoil)-5-(4-clorofenil)-1*H*-indol-1-il]acético;

(b) ácido [3-(Benzo[*b*]tiofen-2-carbonil)-5-(4-metilfenil)-1*H*-indol-1-il]-acético; o

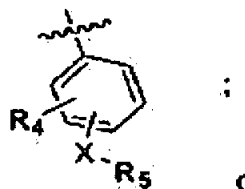
(c) ácido [3-(4-clorobenzoil)-5-(4-metilfenil)-1*H*-indol-1-il]-acético; o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de estos.

37. Una composición farmacéutica, útil para el tratamiento de daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular, en donde dicha composición comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de este, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable:



en donde:

R₁ es la porción:



5 R₁ es alquilo C₁-C₈, benzo[1,3]dioxo-5il-metilo,
cicloalquilalquilo en donde la cadena alquilo es C₁-C₃,
heteroarilalquilo en donde la cadena alquilo es C₁-C₃,
arilalquilo en donde la cadena alquilo es C₁-C₃,
preferiblemente seleccionado de bencilo, CH₂-1-naftilo,
10 CH₂-2-naftilo, CH₂CH₂-fenilo, o CH₂CH₂-naftilo, en donde
los grupos alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, y arilo
se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos
seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo
C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃,
15 perfluoroalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃,
perfluoroalquiltio C₁-C₃, -OCHF₂, -CN, -C(O)CH₃, -CO₂R₇,
-C(O)NH₂, -S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o -NO₂;

20 R₄ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃,
perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, perfluoroalcoxi
C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, perfluoroalquiltio C₁-C₃, -OCHF₂,
-CN, -COOH, -CH₂CO₂H, -C(O)CH₃, -CO₂R₇, -C(O)NH₂, -
S(O)₂CH₃, -OH, -NH₂, o -NO₂;

25 X es O, S, o NH;

R₅ es alquilo C₁-C₈, perfluoroalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-
C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, heteroarilo, -CH₂-
heteroarilo, fenilo, o arilalquilo en donde la cadena

alquilo es C_1-C_8 , en donde los anillos de los grupos cicloalquilo, heteroarilo, fenilo, y arilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 5 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , perfluoroalcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , perfluoroalquiltio C_1-C_3 , heteroarilo, $-OCHF_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-CO_2R_7$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$;

R_2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , o perfluoroalquilo C_1-C_3 , en donde los grupos alquilo y cicloalquilo se sustituyen opcionalmente por halógeno, $-CN$, alcoxi C_1-C_6 , $-COOH$, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-CO_2R_7$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$;

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 , alquenido C_1-C_8 , alquinilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , heteroarilo, o fenilo, en donde los grupos alquilo, alquenido, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y fenilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , perfluoroalcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , perfluoroalquiltio C_1-C_3 , $-OCHF_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-CO_2R_7$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OH$, $-NH_2$, o $-NO_2$;

o R_3 es la porción $X-R_6$;

R₆ es alquilo C₁-C₈, alquenilo C₁-C₈, alquinilo C₁-C₈,
cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆,
heteroarilo, fenilo, aril-alquilo en donde la cadena
alquilo es C₁-C₈, CH₂CH₂-fenilo, o CH₂CH₂-naftilo, en
5 donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo,
cicloalquilo, heteroarilo, y arilo se sustituyen
opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de
halógeno, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-
perfluoroalquilo C₁-C₃, -S-perfluoroalquilo C₁-C₃,
10 alcoxi C₁-C₃, -OCHF₂, -CN, -C(O)CH₃, -CO₂R₇, -S(O)₂CH₃, -
OH, -NH₂, o -NO₂; y

R₇ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-
C₆, o aril-alquilo C₁-C₈.

38. La composición farmacéutica de la reivindicación 37 en donde
el compuesto de fórmula (XI) es

(a) ácido (1-{4-[(4-cianobencil)oxi]fenil}-1H-indol-3-
20 il)(oxo)acético;

(b) ácido {1-[4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-
oxo-acético;

(c) ácido {1-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-
oxo-acético;

(d) ácido {1-[4-(4-cianobenciloxi)-fenil]-5-fluoro-1H-indol-
3-il}-oxo-acético;

(e) ácido {1-[4-(3,5-dimetoxi-benciloxi)-fenil]-5-fluoro-1H-
indol-3-il}-oxo-acético;

(f) ácido {1-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(g) ácido {1-[4-(2,4-diclorobenciloxi)-fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

5 (h) ácido {5-Cloro-1-[3-(4-ciano-benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(i) ácido {5-Cloro-1-[3-(3,5-dimetoxi benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético;

10 (j) ácido {1-[4-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(j) ácido {1-[4-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(k) ácido [1-(4-{[5-(etoxicarbonil)-2-furil]metoxi}fenil)-5-fluoro-1H-indol-3-il](oxo)acético;

15 (l) ácido {1-[4-(2,6-dicloropiridin-4-ilmetoxi)-fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(m) ácido {5-Cloro-1-[3-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético;

20 (n) ácido {5-cloro-1-[3-{[5-(etoxicarbonil)-2-furil]metoxi}fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

(o) ácido 5-Cloro-1-[3-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-fenil]1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(p) ácido [1,5-bis-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético;

25 (q) ácido [1,5-bis-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético;

(r) ácido {1-(4-fluorobencil)-5-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

(s) ácido [1-bencil-5-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;

(t) ácido (1-bencil-5-benciloxi-1H-indol-3-il)-oxo-acético;

(u) ácido (5-aliloxi-1-ciclobutilmetil-1H-indol-3-il)-oxo-acético;

(v) ácido (5-aliloxi-1-fenetil-1H-indol-3-il)-oxo-acético;

(w) ácido (5-aliloxi-1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-1H-indol-3-il)-oxo-acético;

(x) ácido (5-aliloxi-1-[2-(4-metoxifenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético;

(y) ácido (5-aliloxi-1-[2-naftaleno-1-il-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético;

(z) ácido (5-aliloxi-1-[2-(3-trifluorometilfenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético;

(aa) ácido (5-aliloxi-1-[2-(4-bromofenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético;

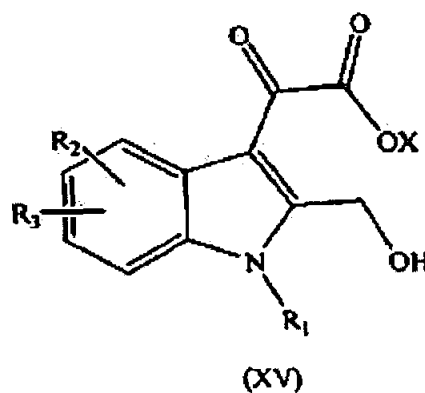
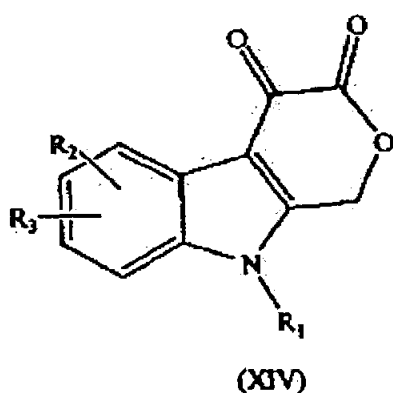
(bb) ácido {1-[4-(4-terc-butil-benciloxi)-fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(cc) ácido {1-[4-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benciloxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético; o

(dd) ácido {5-Cloro-1-[3-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benciloxi)-fenil]1H-indol-3-il)-oxo-acético; o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de estos.

39. Una composición farmacéutica, útil para el tratamiento de daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular, en donde dicha composición comprende

una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (XIV) o (XV), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de este, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable:



en donde:

15 X es hidrógeno, un metal álcali o una porción de amina básica;

20 R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, piridinilo, -CH₂-piridinilo, fenilo o bencilo, en donde los anillos de los grupos cicloalquilo, piridinilo, fenilo y bencilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆, -O-perfluoroalquilo C₁-C₆, alcoxí C₁-C₆, -OH, -NH₂, o -NO₂;

25

R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxí C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, hidroxí, -NH₂, o -NO₂; y

R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxí C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, hidroxí, -NH₂, -NO₂, fenilo, bencilo, benciloxi, piridinilo, o -CH₂-piridinilo, en donde los anillos de estos grupos se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de fenilo, halógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆, -O-perfluoroalquilo C₁-C₆, alcoxí C₁-C₆, -OH, -NH₂, o -NO₂.

40. La composición farmacéutica de la reivindicación 39 en donde el compuesto de fórmula (XIV) o (XV) es

(a) 9-(4-Metilbencil)-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;

(b) 9-Bencil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;

(c) 9-(4-Metilbencil)-6-(3-Metilfenil)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,3-diona;

(d) 9-(4-terc-butilbencil)-6-(3-Metilfenil)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;

(e) 6-(Benciloxi)-9-(4-metilbencil)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;

(f) 6-(Benciloxi)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;

(g) 6-(Benciloxi)-9-(4-tertbutilbencil)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;

(h) 9-(4-tertbutibencil)-6-hidroxí-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;

(i) 9-bencil-6-(4-clorofenil)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;

(j) ácido [1-bencil-5-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;

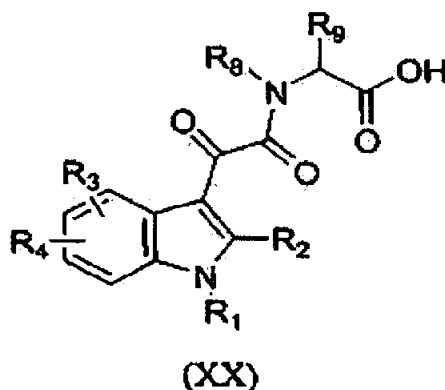
5 (k) ácido [1-bencil-5-(1,1-bifenil-4-il)-2-(hidroximetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;

(l) 9-bencil-6-(3-Metilfenil)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; o

10 (m) 9-bencil-6-(1-1-bi-fenil-4-il)-1,9-dihidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; o una sal farmacéuticamente aceptable, forma de éster, o solvato de estos.

41. La composición farmacéutica, útil para el tratamiento de
daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración
15 muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de
reparación muscular, en donde dicha composición comprende
una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (XX), o una
sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de este, y
por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable:

20



25

en donde:

R₁ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, piridinilo, -CH₂-piridinilo, fenilo o bencilo, los anillos de los grupos cicloalquilo, piridinilo, fenilo y bencilo se sustituyen opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -OH, -NH₂, y -NO₂;

R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, o perfluoroalquilo C₁-C₃;

R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, o -NO₂;

R₄ es fenilo, bencilo, benciloxi, piridinilo, o -CH₂-piridinilo, en donde los anillos de estos grupos se sustituyen opcionalmente por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, -O-perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -OH, -NH₂, y -NO₂;

R₈ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, arilo, arilo sustituido, alquil-arilo, o alquil-arilo sustituido; y

R₉ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo ramificada C₃-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, 4-hidroxibencilo, 3-indolilimetileno, 4-imidazolilmetileno, HSCH₂-,

CH₃SCH₂CH₂-, H₂NC(=O)CH₂-, H₂NC(=O)CH₂CH₂-, HO₂CCH₂-,
 HO₂CCH₂CH₂-, H₂NCH₂CH₂CH₂CH₂-, H₂NC(=NH)NHCH₂CH₂CH₂-, o se
 toman juntos con R₈. -CH₂CH₂CH₂-.

5 42. La composición farmacéutica de la reivindicación 41 en donde
 el compuesto de fórmula (XX) es

(a) ácido {[[1-(4-terc-butilbencil)-5-(3-metilfenil)-1H-
 indol-3-il](oxo)acetil]amino} acético;

10 (b) ácido 2-[(2-{1-Bencil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-
 indol-3-il}-2-oxoacetil)amino]acético; o

(c) ácido 2-[(2-{1-Bencil-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-
 indol-3-il}-2-oxoacetil)(metil)amino]acético; o una sal
 farmacéuticamente aceptable o forma de éster de estos.

15

43. La composición farmacéutica de una cualquiera de las
 reivindicaciones 26 a 42, en donde dicha composición está en
 la forma de un comprimido o cápsula.

20 44. La composición farmacéutica de una cualquiera de las
 reivindicaciones 26 a 42, en donde dicha atrofia muscular
 progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular, o
 velocidad reducida de reparación muscular se origina por o
 se asocia con distrofia muscular.

25

45. La composición farmacéutica de la reivindicación 44, en
 donde dicha distrofia muscular es atrofia Duchenne, Becker,
 distal, ocular, Emery-Dreifuss, facioescapulohumeral,
 Fukuyama congénita, miembro-cintura, miotónica,

oculofaríngea o distrofia muscular autosómica recesiva severa del niño.

46. La composición farmacéutica de la reivindicación 45, en
5 donde dicha distrofia muscular es Duchenne.
47. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se muestra y se
define en la reivindicación 26 o una sal farmacéuticamente
aceptable, solvato o éster de este en la fabricación de un
10 medicamento para tratar daño muscular, atrofia muscular
progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o
velocidad reducida de reparación muscular.
48. Uso de un compuesto de fórmula (VII) como se muestra y se
15 define en la reivindicación 35 o una sal farmacéuticamente
aceptable, solvato o éster de este en la fabricación de un
medicamento para tratar daño muscular, atrofia muscular
progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o
velocidad reducida de reparación muscular.
20
49. Uso de un compuesto de fórmula (XI) como se muestra y se
define en la reivindicación 37 o una sal farmacéuticamente
aceptable, solvato o éster de este en la fabricación de un
medicamento para tratar daño muscular, atrofia muscular
25 progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o
velocidad reducida de reparación muscular.
50. Uso de un compuesto de fórmula (XIV) o (XV) como se muestra
y se define en la reivindicación 39 o una sal

farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de este en la fabricación de un medicamento para tratar daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular.

5

51. Uso de un compuesto de fórmula (XX) como se muestra y se define en la reivindicación 41 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de este en la fabricación de un medicamento para tratar daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular.

10

52. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 47 a 51, en donde dicha atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular, o velocidad reducida de reparación muscular se origina por o se asocia con distrofia muscular.

15

53. El uso de la reivindicación 52, en donde dicha distrofia muscular es Duchenne, Becker, distal, ocular, Emery-Dreifuss, facioescapulohumeral, Fukuyama congénita, miembro-cintura, miotónica, oculofaríngea o distrofia muscular autosómica recesiva severa del niño.

20

25 54. El uso de la reivindicación 52, en donde dicha distrofia muscular es Duchenne.

INHIBIDORES DE PAI-1 PARA TRATAMIENTO DE AFECCIONESMUSCULARES

RESUMEN

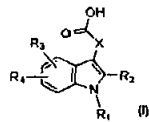
5 Esta invención describe métodos novedosos para tratar daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidades reducidas de reparación muscular asociadas con varias afecciones tal como distrofia muscular, a través del uso de inhibidores PAI-1 de molécula pequeña.

EXTRACTOS

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 08-88414		(51) Int Cl: A61K 31/405	
22) Fecha de solicitud: 25-08-2008		(71) Solicitante(s) WYETH	
(30) Prioridad	(31) No. 60/777,521	32) Fecha 27/02/06	(33) País US
		(72) Inventor(es) VLASUK, George, Phillip y CRANDALL, David, Leroy	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 27/09/08		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 30/08/07	
Fecha de presentación de la solicitud: 28/02/07		N° publicación: WO/2007/098278	
No. de solicitud PCT/US2007/005069			
(54) Titulo: INHIBIDORES DE PAI-1 PARA TRATAMIENTO DE AFECCIONES MUSCULARES			

Reivindicaciones:

26. Una composición farmacéutica, útil para el tratamiento de daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidad reducida de reparación muscular, en donde dicha composición comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de este, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable:



en donde:

X es un enlace químico, -CH2- o -C(O)-;

R1 es alquilo C1-C8, (CH2)n-cicloalquilo C3-C6, en donde n es un entero de 0 a 3, piridinilo, -CH2-piridinilo, fenilo o bencilo, los anillos de los grupos cicloalquilo, piridinilo, fenilo y bencilo se sustituyen opcionalmente por, de 1 a 3 grupos seleccionados de, halógeno, alquilo C1-C4, perfluoroalquilo C1-C3, -O-perfluoroalquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, -OH, -NH2, o -NO2;

R2 es H, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, -CH2-cicloalquilo C3-C6, perfluoroalquilo C1-C3, -CH2OH o CH2OAc;

R3 es H, halógeno, alquilo C1-C6, perfluoroalquilo C1-C3, alcoxi C1-C6, cicloalquilo C3-C6, -CH2-cicloalquilo C3-C6, cicloalquenilo C3-C6, -CH2-cicloalquenilo C3-C6, -NH2, o -NO2; y

R4 es cicloalquilo C3-C6, -CH2-cicloalquilo C3-C6, cicloalquenilo C3-C6, -CH2-cicloalquenilo C3-C6, fenilo, bencilo, piridinilo, o -CH2-piridinilo, con los anillos de estos grupos siendo opcionalmente sustituidos por de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C1-C4, perfluoroalquilo C1-C3, -O-perfluoroalquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, -OH, -NH2, -NO2 o (CO)alquilo C1-C6.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-088414- -00000-0000

Fecha: 2008-08-25 16:33:07 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 199

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCIÓN		TARJETA ARCHIVO TEMATICO	
PCT ☒		MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:			
(51) Clasificación Internacional : A61K 31/405			
(71) Solicitante(s)			
WYETH			
(72) Inventor(es) VLASUK, George, Phillip y CRANDALL, David, Leroy			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/777,521	27/02/06	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 27/09/08		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 30/08/07	
Fecha de presentación de la solicitud: 28/02/07		No. Publicación : WO/2007/098278	
No. de solicitud PCT/US2007/005069			
(54) Título: INHIBIDORES DE PAI-1 PARA TRATAMIENTO DE AFECCIONES MUSCULARES			
(57) Resumen: Esta invención describe métodos novedosos para tratar daño muscular, atrofia muscular progresiva, degeneración muscular, atrofia muscular o velocidades reducidas de reparación muscular asociadas con varias afecciones tal como distrofia muscular, a través del uso de inhibidores PAI-1 de molécula pequeña.			

COMPLETA ()

INCOMPLETA

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.
- Representación gráfica del Esquema Trazado.
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.

COMPLETA ()

INCOMPLETA

Firma Responsable:

Fecha:

AGOSTO 25, 2008

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 201

2020
Bogotá D.C.,

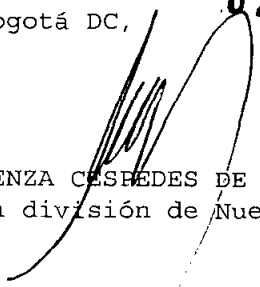
Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	8 88414
	Solicitud internacional	PCT/US2007/005069
	Fecha inicio fase nacional	27/09/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6838
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

02 OCT. 2008


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall