

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 710**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08845000 .2**

96 Fecha de presentación: **29.10.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2207773**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.07.2010**

54 Título: **Compuesto heterocíclico y composición farmacéutica del mismo**

30 Prioridad:
30.10.2007 JP 2007281601
27.12.2007 JP 2007336157

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.11.2012

73 Titular/es:
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, KANDA-TSUKASA-MACHI 2-CHOME CHIYODAKU
TOKYO 101-8535, JP

72 Inventor/es:
SUMIDA, TAKUMI; TABUSA, FUJIO;
SEKIGUCHI, KAZUO; KODAMA, TAKESHI;
YASUMURA, KOICHI; KOJIMA, YUTAKA;
MOTOYAMA, MASAACKI; MIYAJIMA, KEISUKE;
YOSHIDA, KENJI; KAN, KEIZO;
SAKAMOTO, MAKOTO; TAKASU, HIDEKI;
NAKAGAWA, TAKASHI; OHI, NAOTO;
HARADA, YASUO; HASHIMOTO, NORIKAZU;
MATSUYAMA, HIRONORI; IIDA, MASATOSHI y
FUJITA, SHIGEKAZU; FUKUSHIMA, TAE

74 Agente/Representante:
CURELL AGUILÁ, Mireia

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 390 710 T3

DESCRIPCIÓN

Compuesto heterocíclico y composición farmacéutica del mismo.

Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico, y a una composición farmacéutica del mismo.

5 Antecedentes de la técnica

Actualmente, se afirma que la enfermedad conocida como fibrosis incluye 130 tipos o más de enfermedades, si también se incluyen en ella las enfermedades raras. Los ejemplos representativos de tal fibrosis incluyen fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, y glomeruloesclerosis.

10 En general, la fibrosis pulmonar se refiere a un grupo de enfermedades asociadas con pérdida de funciones pulmonares debido a una lesión relacionada con la reconstrucción de una región alveolar, que está provocada por el fenómeno mediante el cual la estructura alveolar es destruida por una reacción inflamatoria, y, como resultado, tiene lugar el crecimiento de fibroblastos y un incremento excesivo en la matriz extracelular compuesta principalmente de colágeno, de manera que el pulmón se endurece.

15 Además, la fibrosis hepática se refiere a una afección patológica asociada con fibrosis del hígado, que está provocada por el fenómeno mediante el cual las células hepáticas se necrotizan por diversos tipos de hepatopatía tales como hepatitis vírica crónica o hepatitis alcohólica, y después, la matriz extracelular aumenta para reponer la porción necrotizada, dando como resultado tal necrosis del hígado. Esta afección patológica conduce finalmente a cirrosis hepática, en la que todas las fibras hepáticas se contraen y se endurecen.

20 A fin de suprimir la fibrosis hepática mencionada anteriormente, se han usado fármacos tales como penicilamina o lufironilo. La penicilamina es conocida como fármaco para tratar la enfermedad de Wilkinson, que se desarrolla como resultado de acumulación de cobre en el hígado debido a anomalía del metabolismo del cobre. El lufironilo se ha estudiado para su utilización como un inhibidor de prolina hidroxilasa.

25 Sin embargo, teniendo en cuenta sus efectos secundarios y eficacia, los fármacos mencionados anteriormente no funcionan suficientemente como fármacos para prevenir la fibrosis del hígado. De este modo, de hecho, hasta la fecha no se han establecido ni agentes terapéuticos ni métodos para tratar la fibrosis, que sean eficaces para la fibrosis, incluyendo la fibrosis hepática como ejemplo representativo. Un método para inhibir específicamente un proceso de desarrollo de fibrosis se ha convertido en un foco de atención en el campo de la investigación.

30 Como se señala anteriormente, se ha conocido que un incremento excesivo en la matriz extracelular compuesta principalmente de colágeno tiene lugar durante el proceso de desarrollo de fibrosis en los tejidos pulmonares o tejidos hepáticos. Además, también es conocido que tal incremento en la matriz celular en células hepáticas tiene lugar principalmente en el espacio de Disse de la pared sinusoidal, y que las células de Ito, que son células mesenquimatosas, en el hígado, son fuentes principales para la producción de tal matriz extracelular.

En consecuencia, a fin de suprimir la fibrosis que aparece en el hígado, en el pulmón o en ambos órganos, es importante suprimir el incremento excesivo en la matriz extracelular (a saber, el colágeno).

35 Los documentos JP-A-2002507601 y JP-A-200189450 describen que un cierto tipo de derivado piridínico tiene un efecto suprimiendo la producción de colágeno, y de este modo es eficaz para la fibrosis. El documento JP-A-200189412 describe que un cierto tipo de derivado bencénico tiene un efecto suprimiendo la producción de colágeno, y de este modo es eficaz para la fibrosis.

40 Sin embargo, todavía existe una demanda de desarrollo de un compuesto que presente mejores efectos suprimiendo la producción de colágeno con pocos efectos secundarios de una manera muy segura.

45 En la década de 1940, la mostaza de nitrógeno se usó clínicamente como un fármaco contra el cáncer por primera vez en el mundo. Desde entonces, se han desarrollado diversos fármacos contra el cáncer en el campo del tratamiento contra el cáncer. Por ejemplo, 5-fluorouracilo y antimetabolitos similares, adriamicina y antibióticos antitumorales similares, cisplatino y complejos de platino similares, vindesina y agentes contra el cáncer similares de origen vegetal, etc., se están usando actualmente.

Sin embargo, estos agentes contra el cáncer también muestran citotoxicidad frente a células sanas, y a menudo dan como resultado trastornos del sistema digestivo, depresión de médula ósea, pérdida del cabello y efectos secundarios críticos similares. Debido a estos efectos secundarios, su utilización está limitada, y su propio efecto terapéutico es a menudo eficaz sólo parcialmente y a corto plazo.

50 Aunque se han hecho diversos intentos para desarrollar nuevos agentes contra el cáncer que puedan tomar el lugar de estos agentes contra el cáncer conocidos, hasta el momento no se han obtenido resultados satisfactorios.

Descripción de la invención

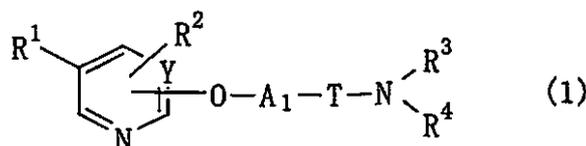
PROBLEMAS QUE DEBE RESOLVER LA INVENCION

Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un nuevo compuesto que tiene un efecto superior suprimiendo la producción de colágeno y que muestre un efecto oncoterapéutico tal como prevención y tratamiento de tumor maligno.

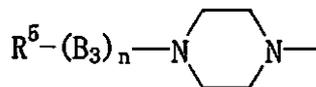
MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

Como resultado de los intensos estudios llevados a cabo para lograr el objetivo mencionado anteriormente, se ha encontrado que un compuesto heterocíclico representado mediante la siguiente Fórmula General (1), y una sal del mismo, tiene un efecto superior suprimiendo la producción de colágeno, y es útil como una composición farmacéutica que es útil para prevenir y tratar fibrosis tal como fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, glomeruloesclerosis, y similar. Se ha encontrado además que el compuesto representado por la siguiente Fórmula General (1), y su sal, muestra efectos antitumorales. La presente invención se ha completado basándose en estos hallazgos.

La presente invención proporciona un compuesto heterocíclico o una sal del mismo representado por la Fórmula General (1):

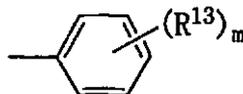


en la que R¹ es un grupo R⁵-Z₁-, un grupo R⁵-B-N(R⁶)-, un grupo R⁵-N(R⁶)-B-, un grupo R⁵-N(R⁷)-, un grupo R⁵-N(R⁸)-CO-N(R⁹)-, un grupo R⁵-N(R¹⁰)-CS-N(R¹¹)-, un grupo R⁵-SO₂-N(R¹²)-, un grupo R⁵-CO-B₁-, un grupo R⁵-B₂-CO-N(R^{12a})-, un grupo R⁵-B₉-SO₂-N(R⁴⁷)-, un grupo R⁵-O-B₁₀-SO₂-N(R⁴⁸)- o un grupo representado mediante la Fórmula General:



en la que Z₁ es un grupo alquileo inferior o un grupo alquenileno inferior:

R⁵ es un grupo heterocíclico de 5 a 15 miembros monocíclico, dicíclico, o tricíclico, saturado o no saturado, que tiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno, o átomos de azufre (en el que el anillo heterocíclico puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de entre el grupo constituido por grupo oxo; grupos alcoxi inferior opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno; grupos alquilo inferior opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno; átomos de halógeno; grupos alquilsulfonilo inferior; grupos fenilo opcionalmente sustituidos, en el anillo fenilo, con uno o más grupos alquilo inferior opcionalmente halogenados; grupos alquiltio inferior; grupos pirrolilo; grupos benzoilo; grupos alcanilo inferior; grupos alcoxycarbonilo inferior; grupos alquildioxi inferior; grupos piridilo; y grupos amino que puede tener al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por grupos alquilo inferior y grupos alcanilo inferior), grupos alquilo inferior opcionalmente halogenados, grupos cicloalquilo, grupo naftilo que puede tener, en el anillo de naftaleno, 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo inferior, átomos de halógeno, y grupos amino opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por grupos alquilo inferior y grupos alcanilo inferior, o un grupo representado mediante la Fórmula General:



en la que R¹³ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos alcoxi inferior, un grupo alcanilo inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, grupo alquilo inferior sustituido con un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo ciano, un grupo fenilo, un grupo nitro, un grupo alcanilamino inferior, un grupo alquildioxi inferior, un grupo fenoxi, un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, un grupo oxazolilo, o un grupo pirrolilo:

m es un número entero de 1 a 5; cuando m es uno cualquiera de 2 a 5, los 2 a 5 de los R¹³ pueden ser iguales o

diferentes;

R^{47} y R^{48} son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi inferior, un grupo alcanoilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, o un grupo fenil-alquilo inferior:

5 B es un grupo -CO- o un grupo alquilenos inferior:

R^7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior:

R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior:

R^{12} y R^{12a} son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior:

B_1 y B_3 son un grupo alquilenos inferior:

10 n es 0 o 1:

B_2 es un grupo alquilenos inferior:

B_9 es un grupo alquilenos inferior o un grupo alquilenos inferior:

B_{10} es un grupo alquilenos inferior:

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior:

15 Y es CH o N:

A_1 es un anillo heterocíclico seleccionado de entre el grupo constituido por grupos indolililo y grupos indolindililo, en el que el anillo heterocíclico puede tener al menos un sustituyente:

T es un grupo -N(R^{14})- B_4 -CO-, un grupo - B_5 -CO- o un grupo -CO-:

20 R^{14} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo alcanoilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo alquilenos inferior, un grupo alcanoilo inferior aminosustituido opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, o un grupo alquilsulfonilo inferior:

B_4 es un grupo alquilenos inferior:

25 B_5 es un grupo alquilenos inferior o un grupo alquilenos inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxil: y

R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen entre sí, directamente o vía un átomo de nitrógeno, o un átomo de azufre, y forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros, en el que el anillo heterocíclico saturado es un anillo de piperazina con un grupo bencilo que puede tener al menos un sustituyente.

30 Los ejemplos del sustituyente formado en el anillo heterocíclico mediante R^3 y R^4 incluyen los grupos descritos en (1) a (32) siguientes:

(1) grupos alquilo inferior que tienen 1 a 2 grupos fenilo que pueden tener, en el anillo de fenilo, 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por un grupo ciano, un grupo nitro, átomos de halógeno, grupos alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos alcoxi inferior, grupos alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos cicloalquilo, un grupo hidroxil, grupos aminosulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, grupos alquilaminocarbonilo inferior, grupos tetrazolilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior o grupos alcoxi inferior alquilo inferior, grupos alquilililo inferior, grupos alquilsulfonilo inferior, grupos alquilsulfonilamino inferior, grupos 1,2,4-triazolilo, grupos imidazolilo, grupos piperidinilo, grupos tiadiazolilo, y grupos alquilendioxil inferior opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

(2) grupos piridil-alquilo inferior que puede tener, en el anillo de piridina, 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por grupo hidroxil, grupos alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxil, átomos de halógeno, grupos alcoxi inferior, y grupo ciano;

45 (3) grupos pirrolil-alquilo inferior que puede tener 1 a 3 grupos alquilo inferior como sustituyentes en el anillo de pirrol;

(4) grupo benzoilo opcionalmente sustituido en el anillo de fenilo con al menos un sustituyente seleccionado de

entre el grupo constituido por grupo ciano, grupos alcoxi inferior, y grupos amino opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilsulfonilo inferior;

- (5) grupo pirimidinilo;
- (6) grupo pirazinilo;
- 5 (7) grupo piridilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior (en el que el grupo alquilo inferior puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno);
- (8) grupo alcoxicarbonilo inferior;
- (9) grupo alquilo inferior que puede tener al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por grupos hidroxilo y átomos de halógeno;
- 10 (10) grupo fenilo opcionalmente sustituido en el anillo de fenilo con 1 a 3 grupos seleccionados de entre el grupo constituido por átomos de halógeno, grupos alquilo inferior opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, y grupo ciano;
- (11) grupo fenoxi que puede tener un grupo alcoxi inferior (un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno en él);
- 15 (12) grupo $-(B_6CO)_t-N(R^{15})R^{16}$ (en el que B_6 es un grupo alquileo inferior, t es 0 o 1, R^{15} y R^{16} pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alcanilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo fenil-alquilo inferior opcionalmente sustituido en el anillo de fenilo con uno o más grupos alcoxi inferior, un grupo fenilo opcionalmente sustituido en el anillo fenilo con uno o más grupos alcoxi inferior, o un grupo piridilo. R^{15} y R^{16} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros mediante la unión entre sí, directamente o vía un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, en el que el anillo heterocíclico puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo inferior.)
- 20 (13) grupo quinolil-alquilo inferior;
- (14) grupo tiazolil-alquilo inferior que puede tener un grupo fenilo (el grupo fenilo puede estar sustituido en el anillo de fenilo con al menos un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno) como sustituyente en el anillo de tiazol;
- 25 (15) grupo bencimidazolil-alquilo inferior que puede tener 1 a 3 grupos alquilo inferior como sustituyentes en el anillo de bencimidazol;
- (16) grupo 1,2,4-oxadiazolil-alquilo inferior que puede tener un grupo oxo como sustituyente en el anillo de 1,2,4-oxadiazol;
- 30 (17) grupo cicloalquil-alquilo inferior;
- (18) grupo tetrahidropiraniilo;
- (19) grupo tienil-alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior en el anillo de tiofeno;
- 35 (20) grupo hidroxilo;
- (21) grupo imidazolil-alquilo inferior que puede tener en el anillo de imidazol 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo inferior y átomos de halógeno;
- (22) grupo benzotienilo;
- 40 (23) grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo en el anillo de tetrahidroquinolina;
- (24) grupo isoxazolil-alquilo inferior que puede tener 1 a 3 grupos alquilo inferior como sustituyentes en el anillo de isoxazol;
- (25) grupo imidazo[2,1-b]-tiazolil-alquilo inferior;
- 45 (26) grupo 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinil-alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior como sustituyente en el anillo de 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
- (27) grupo pirazolil-alquilo inferior que puede tener en el anillo de pirazol 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo inferior y átomos de halógeno;

- (28) grupo dihidropiridil-alquilo inferior que puede tener un grupo oxo como sustituyente en el anillo de dihidropiridina;
- (29) grupo morfolin-alquilo inferior;
- 5 (30) grupo fenil-alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi inferior en el anillo de fenilo;
- (31) grupo piridilcarbonilo; y
- (32) grupo N-óxido.

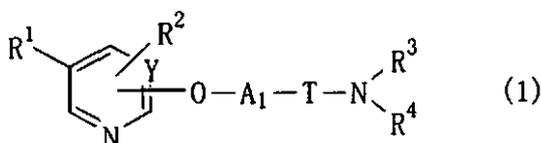
El anillo heterocíclico puede tener 1 a 3 sustituyentes mencionados en (1) a (32) anteriormente. Estos sustituyentes en el anillo heterocíclico pueden ser iguales o diferentes.

- 10 Resulta asimismo preferido que R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unan entre sí, directamente o vía un átomo de nitrógeno, o un átomo de azufre, y formen un anillo heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros, en el que el anillo heterocíclico saturado tiene un grupo bencilo, y el grupo bencilo tiene un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.
- 15 Resulta asimismo preferido que R^1 sea un grupo $R^5-SO_2-N(R^{12})-$ o un grupo $R^5-B-N(R^6)-$, en los que R^5 es un grupo mostrado a continuación:



en la que m, B, R^{13} , R^{12} y R^6 son los mismos como se describen anteriormente.

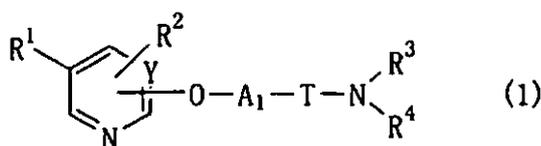
- 20 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto heterocíclico o una sal del mismo representado por la Fórmula General (1):



La composición farmacéutica se usa preferentemente para prevenir o tratar fibrosis.

La composición farmacéutica también se usa preferentemente para prevenir o tratar tumores.

- 25 La presente invención también se refiere a un compuesto heterocíclico o una sal del mismo representado por la Fórmula General (1):



que se utilizan como una composición farmacéutica.

La presente invención también se refiere a una utilización del compuesto heterocíclico o una sal del mismo representado por la Fórmula General (1) anterior para la producción de una composición farmacéutica.

- 30 La presente invención proporciona además la utilización del compuesto de Fórmula General (1) en un método para prevenir y/o tratar fibrosis y/o tumores, que comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto heterocíclico o una sal del mismo representado por la Fórmula General (1) anterior.

Los grupos descritos en la presente memoria descriptiva son como se muestran a continuación.

- 35 Los ejemplos del grupo alquilo inferior incluyen grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono tales como los grupos metileno, etileno, trimetileno, 2-metiltrimetileno, 2,2-dimetil-etileno, 2,2-

dimetiltrimetileno, 1-metiltrimetileno, metilmetileno, etilmetileno, tetrametileno, pentametileno, y hexametileno.

Los ejemplos del grupo alqueniileno inferior incluyen grupos alqueniileno lineales o ramificados que tienen 2 a 6 átomos de carbono que tienen 1 a 3 dobles enlaces, tales como los grupos vinileno, 1-propeniileno, 1-metil-1-propeniileno, 2-metil-1-propeniileno, 2-propeniileno, 2-buteniileno, 1-buteniileno, 3-buteniileno, 2-penteniileno, 1-penteniileno, 3-penteniileno, 4-penteniileno, 1,3-butadieniileno, 1,3-pentadieniileno, 2-penten-4-ieniileno, 2-hexeniileno, 1-hexeniileno, 5-hexeniileno, 3-hexeniileno, 4-hexeniileno, 3,3-dimetil-1-propeniileno, 2-etil-1-propeniileno, 1,3,5-hexatrieniileno, 1,3-hexadieniileno, y 1,4-hexadieniileno.

Los ejemplos del grupo heterocíclico saturado o insaturado, monocíclico, dicíclico, o tricíclico, de 5 a 15 miembros, que tiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno, o átomos de azufre, incluyen los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, tiazolidinilo, 1,2,3,4-tetrazolilo, tienilo, quinolilo, 1,4-dihidroquinolilo, benzotiazolilo, pirazilo, pirimidilo, piridazilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, furazanilo, carbostirilo, 3,4-dihidrocarbostirilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, imidazolidinilo, isoquinolilo, quinazolidinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, carbazoilo, acridinilo, cromanilo, isoindolinilo, isocromanilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazolidinilo, fenotiazinilo, benzofurilo, 2,3-dihidrobenzo[b]furilo, benzotienilo, fenoxatiinilo, fenoxadinilo, 4H-cromenilo, 1H-indazolilo, fenazinilo, xantenilo, tiantrenilo, 2-imidazolinilo, 2-pirrolinilo, furilo, oxazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, piranilo, 2-tiazolidinilo, 2-pirazolinilo, quinuclidinilo, 1,4-benzoxadinilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxadinilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazinilo, 1,4-benzotiazinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo, 1,3-ditia-2,4-dihidronaftalenilo, fenantridinilo, 1,4-ditianaftalenilo, dibenz[b,e]azepino, 6,11-dihidro-5H-dibenz[b,e]azepino, y imidazo[2,1-b]tiazolilo.

Los ejemplos del átomo de halógeno son un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo.

Los ejemplos del grupo alquilo inferior incluyen grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono tales como los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo, pentilo, y hexilo.

Los ejemplos del grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno incluyen grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono que pueden tener 1 a 3 átomos de halógeno como sustituyentes. Además de los grupos alquilo inferior descritos anteriormente, ejemplos específicos de los mismos incluyen los grupos trifluorometilo, triclorometilo, clorometilo, bromometilo, fluorometilo, yodometilo, difluorometilo, dibromometilo, diclorometilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 4,4,4-triclorobutilo, 4-fluorobutilo, 5-cloropentilo, 3-cloro-2-metil-propilo, 5-bromohexilo, y 5,6-dibromohexilo.

Los ejemplos del grupo alcoxi inferior incluyen grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono tales como los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

Los ejemplos del grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos alcoxi inferior incluyen grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, clorometoxi, bromometoxi, fluorometoxi, yodometoxi, difluorometoxi, dibromometoxi, 2-cloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 4,4,4-triclorobutoxi, 4-fluorobutoxi, 5-cloropentiloxi, 3-cloro-2-metilpropoxi, 6-bromohexiloxi, 5,6-diclorohexiloxi, metoximetoxi, etoximetoxi, propoximetoxi, butoximetoxi, terc-butoximetoxi, pentiloximetoxi, hexiloximetoxi, 1-metoxietoxi, 2-metoxietoxi, 1-etoxietoxi, 2-etoxietoxi, 2-propoxietoxi, 1-metoxipropoxi, 2-metoxipropoxi, 3-etoxipropoxi, 4-metoxibutoxi, 4-etoxibutoxi, 5-metoxipentiloxi, 3-isopropoxipropoxi, 6-metoxihexiloxi, y 6-etoxihexiloxi. Es decir, el grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos alcoxi inferior es un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por átomo de halógeno y grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono.

Los ejemplos del grupo alcanilo inferior incluyen grupos alcanilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono tales como un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo pentanoilo, un grupo terc-butilcarbonilo, y un grupo hexanoilo.

Los ejemplos del grupo alquilsulfonilo inferior incluyen grupos alquilsulfonilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono tales como un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo, un grupo terc-butilsulfonilo, un grupo pentilsulfonilo, y un grupo hexilsulfonilo.

Los ejemplos del grupo fenil-alquilo inferior incluyen los grupos fenilalquilo cuyo resto alquílico es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tales como un grupo bencilo, un grupo 2-feniletilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo 4-fenilbutilo, un grupo 5-fenilpentilo, un grupo 6-fenilhexilo, un grupo 1,1-dimetil-2-feniletilo, y un grupo 2-metil-3-fenilpropilo.

Los ejemplos del grupo indoldiilo representado por A₁ son los grupos indol-(1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 2,7-, 3,4-, 3,5-, 3,6-, 3,7-, 4,5-, 4,6-, 4,7-, 5,6-, 5,7- o 6,7-)diilo.

Los ejemplos del grupo indolindiilo representado por A₁ son los grupos indolin-(1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 2,7-, 3,4-, 3,5-, 3,6-, 3,7-, 4,5-, 4,6-, 4,7-, 5,6-, 5,7- o 6,7-)diilo.

5 Los ejemplos del sustituyente en el anillo heterocíclico representado por A₁ incluyen grupos oxo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo, pentilo, hexilo, metoximetilo, 1-etoxietilo, 2-metoxietilo, 2-propoxietilo, 3-isopropoxipropilo, 4-butoxibutilo, 5-pentiloxipentilo, 6-hexiloxihexilo, 1,1-dimetil-2-metoxietilo, 2-metil-3-etoxipropilo, y 3-metoxipropilo. Es decir, el sustituyente en el anillo heterocíclico representado por A₁ es un grupo oxo o un alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono que puede tener 1 a 3 grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono. El anillo heterocíclico puede tener 1 a 4 de estos sustituyentes. Cuando el anillo heterocíclico tiene dos o más sustituyentes, pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos del grupo cicloalquilo incluyen grupos cicloalquilo que tienen 3 a 16 átomos de carbono tales como el grupo ciclopropilo, el grupo ciclobutilo, el grupo ciclopentilo, el grupo ciclohexilo, el grupo cicloheptilo, el grupo ciclooctilo, el grupo ciclononilo, el grupo ciclodecilo, el grupo cicloundecilo, el grupo ciclododecilo, el grupo ciclotridecilo, el grupo ciclotetradecilo, el grupo cicloquintadecilo, y el grupo ciclohexadecilo.

15 Los ejemplos del grupo cicloalquilcarbonilo incluyen grupos cicloalquilcarbonilo cuyo resto de cicloalquilo es un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 16 átomos de carbono tales como un grupo ciclopropilcarbonilo, un grupo ciclobutilcarbonilo, un grupo ciclopentilcarbonilo, un grupo ciclohexilcarbonilo, un grupo cicloheptilcarbonilo, un grupo ciclooctilcarbonilo, un grupo ciclononilcarbonilo, un grupo ciclodecilcarbonilo, un grupo cicloundecilcarbonilo, un grupo ciclododecilcarbonilo, un grupo ciclotridecilcarbonilo, un grupo ciclotetradecilcarbonilo, un grupo cicloquintadecilcarbonilo, y un grupo ciclohexadecilcarbonilo.

25 Los ejemplos del grupo naftilo incluyen los grupos (1- o 2-)naftilo, 1-metil-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-)naftilo, 2-etil-(1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-)naftilo, 3-n-propil-(1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-)naftilo, 4-n-butil-(1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-)naftilo, 4-metil-(1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-)naftilo, 5-n-pentil-(1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7- u 8-)naftilo, 6-n-hexil-(1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 7- u 8-)naftilo, 1,7-dimetil-(2-, 3-, 4-, 5-, 6- u 8-)naftilo, 1,2,8-trimetil-(3-, 4-, 5-, 6- o 7-) naftilo, 1-dimetilamino-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-)naftilo, 2-dimetilamino-(1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-)naftilo, 3-metilamino-(1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-)naftilo, 5-amino-(1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7- u 8-)naftilo, 5-dimetilamino-(1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7- u 8-)naftilo, 4-(N-metil-N-etilamino)-(1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-)naftilo, 1-metil-2-dimetilamino-(3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-)naftilo, 1-cloro-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-)naftilo, y 1-acetilamino-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-)naftilo. Específicamente, estos grupos naftilo pueden tener en el anillo de naftaleno 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, átomos de halógeno, y grupos amino que pueden tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono y grupos alcanilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono.

35 Los ejemplos del grupo alcanilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno incluyen grupos alcanilo lineales o ramificados que tienen 2 a 6 átomos de carbono que pueden tener 1 a 3 átomos de halógeno como sustituyentes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen, además de los grupos alcanilo inferior descritos anteriormente, 2,2,2-trifluoroacetilo, 2,2,2-tricloroacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, 2-fluoroacetilo, 2-yodoacetilo, 2,2-difluoroacetilo, 2,2-dibromoacetilo, 3,3,3-trifluoropropionilo, 3,3,3-tricloropropionilo, 3-cloropropionilo, 2,3-dicloropropionilo, 4,4,4-triclorobutirilo, 4-fluorobutirilo, 5-cloropentanoilo, 3-cloro-2-metilpropionilo, 6-bromohexanoilo, y 5,6-dibromohexanoilo.

40 Los ejemplos del grupo alqueno inferior incluyen grupos alqueno lineales o ramificados que tienen 2 a 6 átomos de carbono que tienen 1 a 3 dobles enlaces tales como los grupos vinilo, 1-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 2-penten-4-inilo, 2-hexenilo, 1-hexenilo, 5-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 3,3-dimetil-1-propenilo, 2-etil-1-propenilo, 1,3,5-hexatrienilo, 1,3-hexadienilo, y 1,4-hexadienilo.

45 Los ejemplos del grupo alcanilo inferior sustituido con amino, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, incluyen grupos alcanilo lineales o ramificados que tienen 2 a 6 átomos de carbono sustituidos con un grupo amino que puede tener 1 o 2 grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono como sustituyentes, tales como los grupos aminoacetilo, 2-aminopropionilo, 3-aminopropionilo, 4-aminobutirilo, 5-aminopentanoilo, 6-aminohexanoilo, 2,2-dimetil-3-aminopropionilo, 2-metil-3-aminopropionilo, metilaminoacetilo, 2-etilaminopropionilo, 3-propilaminopropionilo, 3-isopropilaminopropionilo, 4-butilaminobutirilo, 5-pentilaminopentanoilo, 6-hexilaminohexanoilo, dimetilaminoacetilo, 3-diisopropilaminopropionilo, (N-etil-N-propilamino)acetilo, y 2-(N-metil-N-hexilamino)acetilo.

55 Los ejemplos del grupo alqueno inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo incluyen grupos alqueno lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono que pueden tener 1 a 3 grupos hidroxilo como sustituyentes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen, además de los grupos alqueno inferior anteriormente descritos, los grupos 1-hidroximetileno, 1-hidroxietileno, 2-hidroxitrimetileno, 1-hidroxitrimetileno, 1-hidroximetil-2-metiltrimetileno, 1-hidroximetil-2,2-dimetiltrimetileno, 3-hidroximetil-1-metiltrimetileno, 2-hidroximetil-1-metiltrimetileno, 1-hidroximetilmetileno, hidroximetilmetileno, 2-hidroximetiltrimetileno, 2-hidroximetil-2-metiltrimetileno, (2-hidroxietil)metileno, (1-hidroxietil)metileno, 2-hidroxitetrametileno, 1-hidroxitetrametileno, 3-hidroxipentametileno,

2-hidroxipentametileno, 1-hidroxipentametileno, 3-hidroxihexametileno, 2-hidroxihexametileno, 1-hidroxihexametileno, 1,2-dihidroxitrimetileno, 2,2,4-trihidroxitetrametileno, 1,2,6-trihidroxihexametileno y 3,4,5-trihidroxipentametileno.

5 Los ejemplos del grupo alquilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos amino opcionalmente sustituidos con un grupo fenilo o un grupo alquilo inferior, incluyen el grupo alquilo inferior explicado anteriormente que puede tener 1 a 3, preferentemente un grupo fenilo o grupo amino como sustituyente. El grupo amino puede tener 1 o 2 grupos alquilo inferior explicados anteriormente. Los ejemplos específicos de tal grupo alquilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos amino opcionalmente sustituidos con un grupo fenilo o un grupo alquilo inferior) incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, butilo, iso-butilo, terc-butilo, isopentilo, 10 pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decanilo, undecanilo, dodecanilo, tridecanilo, tetradecanilo, pentadecanilo, hexadecanilo, heptadecanilo, octadecanilo, nonadecanilo, icosanilo, bencilo, 2-feniletilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, 7-fenilheptilo, 8-feniloctilo, 9-fenilnonilo, 10-fenildecano, 11-fenilundecanilo, 12-fenildodecanilo, 13-feniltridecanilo, 14-feniltetradecanilo, 15-fenilpentadecanilo, 16-fenilhexadecanilo, 17-fenilheptadecanilo, 18-feniloctadecanilo, 19-fenilnonadecanilo, 20-fenilicosanilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo, 2-metil-3-fenilpropilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 6-aminohexilo, 7-aminoheptilo, 15 8-aminooctilo, 9-aminononilo, 10-aminodecanilo, 11-aminoundecanilo, 12-aminododecanilo, 13-aminotridecanilo, 14-aminotetradecanilo, 15-aminopentadecanilo, 16-aminohexadecanilo, 17-aminoheptadecanilo, 18-aminooctadecanilo, 19-aminononadecanilo, 20-aminoicosanilo, 1,1-dimetil-2-aminoetilo, 2-metil-3-aminopropilo, N-metilamino-metilo, 2-(N-metilamino)etilo, 3-(N-metilamino)propilo, 4-(N-etilamino)bencilo, 5-(N-metilamino)pentilo, 20 6-(N-propilamino)hexilo, 3-(N,N-dimetilamino)propilo, y 3-(N,N-dietilamino)propilo.

Los ejemplos del grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo incluyen grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono que tienen 1 a 3 grupos hidroxilo como sustituyentes. Los ejemplos específicos del mismo incluyen, además de los grupos alquilo inferior descritos anteriormente, los grupos hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxiopropilo, 2,3-dihidroxiopropilo, 25 4-hidroxiobutilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 5,5,4-trihidroxipentilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 1-hidroxisopropilo, y 2-metil-3-hidroxiopropilo.

Los ejemplos del grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por el grupo hidroxilo y los grupos alquilo inferior incluyen los grupos cicloalquilo que tienen 3 a 16 átomos de carbono que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por el grupo hidroxilo y los grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen, además de los grupos cicloalquilo descritos anteriormente, los grupos 2-hidroxiciclopropilo, 3-hidroxiciclobutilo, 3-hidroxiciclopentilo, 2-hidroxiciclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, 3-hidroxicicloheptilo, 4-hidroxiciclooctilo, 5-hidroxiciclononilo, 3-hidroxiciclododecilo, 4-hidroxicicloudodecilo, 5-hidroxiciclododecilo, 6-hidroxiciclotridecilo, 7-hidroxiciclotetradecilo, 6-hidroxiciclopentadecilo, 8-hidroxiciclohexadecilo, 2,4-dihidroxiciclohexilo, 2,4,6-trihidroxiciclohexilo, 1-metilciclopentilo, 2-etilciclopropilo, 3-n-propilciclobutilo, 2-n-butilciclohexilo, 4-n-pentilcicloheptilo, 4-n-hexilciclooctilo, 2,3-dimetilciclohexilo, 2,3,4-trimetilciclohexilo, y 2-metil-4-hidroxiciclohexilo.

Los ejemplos del grupo amino-alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior incluyen grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono sustituidos con un grupo amino que puede tener 1 o 2 grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono tales como los grupos aminometoxi, 2-aminoetoxi, 1-aminoetoxi, 3-aminopropoxi, 4-aminobutoxi, 5-aminopentiloxi, 6-aminohexiloxi, 1,1-dimetil-2-aminoetoxi, 2-metil-3-aminopropoxi, metilaminometoxi, 1-etilaminoetoxi, 2-propilaminoetoxi, 3-isopropilaminopropoxi, 4-butilaminobutoxi, 5-pentilaminopentiloxi, 6-hexilaminohexiloxi, dimetilaminometoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-diisopropilaminoetoxi, (N-etil-N-propilamino)metoxi, y 2-(N-metil-N-hexilamino)etoxi.

45 Los ejemplos del grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo incluyen grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono que tienen 1 a 3 grupos hidroxilo como sustituyentes, tales como los grupos hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxiopropilo, 2,3-dihidroxiopropilo, 4-hidroxiobutilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 5,5,4-trihidroxipentilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 1-hidroxisopropilo, y 2-metil-3-hidroxiopropilo.

Los ejemplos del grupo alquilo inferior incluyen grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 2 a 6 átomos de carbono tales como los grupos etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, y 2-hexinilo.

Los ejemplos del grupo amino opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior o con grupos alquilsulfonilo inferior incluyen grupos amino que pueden tener 1 o 2 grupos lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilsulfonilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono como sustituyentes, tales como los grupos amino, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, terc-butilamino, pentilamino, hexilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, dipentilamino, dihexilamino, N-metil-N-etilamino, N-etil-N-propilamino, N-metil-N-butilamino, N-metil-N-hexilamino, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, butilsulfonilamino, terc-butilsulfonilamino, pentilsulfonilamino, hexilsulfonilamino, dimetilsulfonilamino, dietilsulfonilamino, dipropilsulfonilamino, dibutilsulfonilamino, dipentilsulfonilamino, dihexilsulfonilamino, N-metilsulfonil-N-etilsulfonilamino, N-etilsulfonil-N-propilsulfonilamino, N-metilsulfonil-N-butilsulfonilamino, y N-metilsulfonil-N-

hexilsulfonilamino.

Los ejemplos del grupo alquiltio inferior incluyen grupos alquiltio lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono tales como el grupo metiltio, el grupo etiltio, el grupo propiltio, el grupo isopropiltio, el grupo butiltio, el grupo terc-butiltio, el grupo pentiltio, y el grupo hexiltio.

- 5 Los ejemplos del grupo anilino opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno en el anillo de fenilo incluyen grupos anilino que pueden tener 1 a 3 átomos de halógeno como sustituyentes en el anillo de fenilo, tales como los grupos anilino, 2-fluoroanilino, 3-fluoroanilino, 4-fluoroanilino, 2-bromoanilino, 3-bromoanilino, 4-bromoanilino, 2-yodoanilino, 3-yodoanilino, 4-yodoanilino, 2,3-dibromoanilino, 2,4-diyodoanilino, 2,5-difluoroanilino, 2,6-dicloroanilino, 2,4,6-tricloroanilino, 2,6-difluoroanilino, 3,5-difluoroanilino, 2,6-difluoroanilino, 2-cloroanilino, 3-cloroanilino, 4-cloroanilino, 2,3-dicloroanilino, 2,4-dicloroanilino, 2,5-dicloroanilino, 3,4-dicloroanilino, 2,6-dicloroanilino, 3,5-dicloroanilino, 2,4,6-trifluoroanilino, 2,4-difluoroanilino y 3,4-difluoroanilino.

Los ejemplos del grupo alcoxicarbonilo inferior incluyen grupos alcoxicarbonilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, y hexiloxicarbonilo.

- 15 Los ejemplos del grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo en el anillo de pirrolidino incluyen grupos pirrolidinilo que pueden tener 1 o 2 grupos oxo como sustituyentes en el anillo de pirrolidino, tales como los grupos (1-, 2- o 3-)pirrolidinilo, 2-oxo-(1-, 3-, 4- o 5-)pirrolidinilo, 3-oxo-(1-, 2-, 4- o 5-)pirrolidinilo, 2,3-dioxo-(1-, 4- o 5-)pirrolidinilo, y 2,5-dioxo-(1-, 3- o 4-)pirrolidinilo.

- 20 Los ejemplos del grupo alcanoilamino inferior incluyen grupos alcanoilamino lineales o ramificados que tienen 2 a 6 átomos de carbono tales como los grupos acetilamino, propionilamino, butirilamino, pentanoilamino, 2-metilpropionilamino, y hexanoilamino.

- 25 Los ejemplos del grupo fenilo opcionalmente sustituido en el anillo de fenilo con 1 a 3 grupos seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo inferior; grupos alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; átomos de halógeno; grupos amino-alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior; grupos alquilo inferior sustituido con grupos hidroxilo; grupos fenil-alquilo inferior; grupos alquilfenilo inferior; grupos amino opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior o alquilsulfonilo inferior; grupos alquiltio inferior; grupos cicloalquilo; grupo feniltio; grupos adamantilo; grupos anilino opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno en el anillo de fenilo; grupos alcoxicarbonilo inferior; grupos pirrolidinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo en el anillo de pirrolidino; grupos alcanoilamino inferior; grupo ciano; y grupo fenoxi incluyen grupos fenilo opcionalmente sustituidos en el anillo de fenilo con 1 a 3 grupos seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono; grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono que pueden tener 1 a 3 átomos de halógeno; átomos de halógeno; grupos aminoalcoxi cuyo resto alcoxi es un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono y que puede tener 1 o 2 grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono como sustituyentes; grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono que pueden tener 1 a 3 grupos hidroxilo como sustituyentes; grupos fenilalquilo cuyo resto alquílico es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono; grupos alquilfenilo lineales o ramificados que tienen 2 a 6 átomos de carbono; grupos amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo o alquilsulfonilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono; grupos alquiltio lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono; grupos cicloalquilo que tienen 3 a 16 átomos de carbono; grupo feniltio; grupos adamantilo; grupos anilino opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno en el anillo de fenilo; grupos alcoxicarbonilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono; grupos pirrolidinilo que pueden tener 1 o 2 grupos oxo como sustituyentes en el anillo de pirrolidino; grupos amino que pueden tener 1 o 2 grupos alcanoilamino lineales o ramificados que tienen 2 a 6 átomos de carbono; grupo ciano; y grupo fenoxi, tales como los grupos fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-isopropilfenilo, 4-isopropilfenilo, 3-butilfenilo, 4-pentilfenilo, 4-hexilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,4-dietilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 3,4,5-trimetilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 3-butoxifenilo, 4-pentiloxifenilo, 4-hexiloxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4-dietoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-(bromometoxi)fenilo, 3-(2-cloroetoxi)fenilo, 4-(2,3-dicloropropoxi)fenilo, 4-(4-fluorobutoxi)fenilo, 3-(5-cloropentiloxi)fenilo, 4-(5-bromohexiloxi)fenilo, 4-(5,6-dibromohexiloxi)fenilo, 3,4-di(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-di(4,4,4-triclorobutoxi)fenilo, 2,4-di(3-cloro-2-metoxipropil)fenilo, 2,5-di(3-cloropropoxi)fenilo, 2,6-di(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 3,4,5-tri(trifluorometoxi)fenilo, 4-(2,2,2-tricloroetoxi)fenilo, 2-metil-4-trifluorometoxifenilo, 3-etil-4-triclorometoxifenilo, 2-metoxi-4-trifluorometoxifenilo, 3-etoxi-4-triclorometoxifenilo, 2-metil-3-trifluorometoxi-4-trifluorometoxifenilo, 2-fenoxifenilo, 3-fenoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2,3-difenoxifenilo, 3,4-difenoxifenilo, 2,6-difenoxifenilo, 3,4,5-trifenoxifenilo, 2-metil-4-fenoxifenilo, 3-etil-4-fenoxifenilo, 2-metoxi-4-fenoxifenilo, 3-etoxi-4-fenoxifenilo, 2-metil-3-fenoxi-4-trifluorometoxifenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-yodofenilo, 3-yodofenilo, 4-yodofenilo, 2,3-dibromofenilo, 2,4-diyodofenilo, 4-metiltiofenilo, 4-ciclohexilfenilo, 4-cloro-2-anilinofenilo,

2-(4-cloroanilino)-5-etoxicarbonilfenilo, 4-[2-(N,N-dietilamino)etoxi]fenilo, 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenilo, 4-metilaminofenilo, 4-metilsulfonilaminofenilo, 4-(2-hidroxietyl)fenilo, 4-bencilfenilo, 4-etinilfenilo, 4-feniltiofenilo, 4-(1-adamantil)fenilo, 5-acetilamino-2-clorofenilo, 2-propanoilaminofenilo, 3-cianofenilo, 2-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3,4-dicianofenilo, y 3,4,5-tricianofenilo.

5 Los ejemplos del grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi inferior incluyen grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos metoximetilo, 1-etoxietilo, 2-metoxietilo, 2-propoxietilo, 3-isopropoxipropilo, 4-butoxibutilo, 5-pentiloxipentilo, 6-hexiloxihexilo, 1,1-dimetil-2-metoxietilo, 2-metil-3-etoxipropilo, y 3-metoxipropilo.

10 Los ejemplos del grupo tetrazolilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior o grupos alcoxi inferior alquilo inferior incluyen los grupos (1- o 5-)tetrazolilo, 1-metiltetrazol-5-ilo, 5-metiltetrazol-1-ilo, 1-etiltetrazol-5-ilo, 5-etiltetrazol-1-ilo, 1-propiltetrazol-5-ilo, 5-propiltetrazol-1-ilo, 1-isopropiltetrazol-5-ilo, 5-isopropiltetrazol-1-ilo, 1-(2,2-dimetilpropil)tetrazol-5-ilo, 5-(2,2-dimetilpropil)tetrazol-1-ilo, 1-(1-etilpropil)tetrazol-5-ilo, 5-(1-etilpropil)tetrazol-1-ilo, 1-butiltetrazol-5-ilo, 5-butiltetrazol-1-ilo, 1-isobutiltetrazol-5-ilo, 5-isobutiltetrazol-1-ilo, 1-terc-butiltetrazol-5-ilo, 5-terc-butiltetrazol-1-ilo, 1-isopentiltetrazol-5-ilo, 5-isopentiltetrazol-1-ilo, 1-pentiltetrazol-5-ilo, 5-pentiltetrazol-1-ilo, 1-hexiltetrazol-5-ilo, 5-hexiltetrazol-1-ilo, 1-metoximetiltetrazol-5-ilo, 5-metoximetiltetrazol-1-ilo, 1-(1-etoxietil)tetrazol-5-ilo, 5-(1-etoxietil)tetrazol-1-ilo, 1-(2-metoxietil)tetrazol-5-ilo, 5-(2-metoxietil)tetrazol-1-ilo, 1-(2-propoxietil)tetrazol-5-ilo, 5-(2-propoxietil)tetrazol-1-ilo, 1-(3-isopropoxipropil)tetrazol-5-ilo, 5-(3-isopropoxipropil)tetrazol-1-ilo, 1-(4-butoxibutil)tetrazol-5-ilo, 5-(4-butoxibutil)tetrazol-1-ilo, 1-(5-pentiloxipentil)tetrazol-5-ilo, 5-(5-pentiloxipentil)tetrazol-1-ilo, 1-(6-hexiloxihexil)tetrazol-5-ilo, 5-(6-hexiloxihexil)tetrazol-1-ilo, 1-(1,1-dimetil-2-metoxietil)tetrazol-5-ilo, 5-(1,1-dimetil-2-metoxietil)tetrazol-1-ilo, 1-(2-metil-3-etoxipropil)tetrazol-5-ilo, 5-(2-metil-3-etoxipropil)tetrazol-1-ilo, 1-(3-metoxipropil)tetrazol-5-ilo, 5-(3-metoxipropil)tetrazol-1-ilo y grupos tetrazolilo similares que pueden tener uno de los grupos alquilo inferior o grupos alcoxi inferior alquilo inferior descritos anteriormente.

25 Los ejemplos del grupo cicloalquil-alquilo inferior incluyen grupos cicloalquilalquilo que tienen 3 a 16 átomos de carbono cuyo resto alquílico es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, 3-ciclopentilpropilo, 4-ciclohexilbutilo, 5-cicloheptilpentilo, 6-ciclooctilhexilo, 1,1-dimetil-2-ciclononiletilo, 2-metil-3-ciclododecilpropilo, cicloundecilmetilo, 2-ciclododeciletilo, 1-ciclotrideciletilo, 3-ciclotetradecilpropilo, 4-ciclopentadecilbutilo, y 5-ciclohexadecilpentilo.

30 Los ejemplos del grupo piridil-alquilo inferior incluyen grupos piridilalquilo cuyo resto alquílico es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos (2, 3 o 4-)piridilmetilo, 2-[(2, 3 o 4-)piridil]etilo, 1-[(2, 3 o 4-)piridil]etilo, 3-[(2, 3 o 4-)piridil]propilo, 4-[(2, 3 o 4-)piridil]butilo, 1,1-dimetil-2-[(2, 3 o 4-)piridil]etilo, 5-[(2, 3 o 4-)piridil]pentilo, 6-[(2, 3 o 4-)piridil]hexilo, 1-[(2, 3 o 4-)piridil]isopropilo, y 2-metil-3-[(2, 3 o 4-)piridil]propilo.

35 Los ejemplos del grupo fenil-alqueno inferior incluyen el grupo estirilo, el grupo 3-fenil-2-propenilo (nombre común: grupo cinamilo), el grupo 4-fenil-2-butenilo, el grupo 4-fenil-3-butenilo, el grupo 5-fenil-4-pentenilo, el grupo 5-fenil-3-pentenilo, el grupo 6-fenil-5-hexenilo, el grupo 6-fenil-4-hexenilo, el grupo 6-fenil-3-hexenilo, el grupo 4-fenil-1,3-butadienilo, y el grupo 6-fenil-1,3,5-hexatrienilo. Estos grupos fenilalqueno tienen 1 a 3 doble enlaces en los que el resto alquénico de los mismos es un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene 2 a 6 átomos de carbono.

40 Los ejemplos del grupo alquilo inferior sustituido con fenilo que tiene 1 o 2 grupos fenilo opcionalmente sustituidos en el anillo de fenilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por grupo ciano, grupo nitro, átomos de halógeno, grupos alquilo inferior opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno o grupos alcoxi inferior, grupos alcoxi inferior opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por átomos de halógeno y grupos cicloalquilo, grupo hidroxil, grupos aminosulfonilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo inferior, grupos alquilaminocarbonilo inferior, grupos tetrazolilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo inferior o grupos alcoxi inferior alquilo inferior, grupos alquinilo inferior, grupos alquilsulfonilo inferior, grupos alquilsulfonilamino inferior, grupos 1,2,4-triazolilo, grupos imidazolilo, grupos piperidinilo, grupos tiadiazolilo, y grupos alquilendioxi inferior opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno incluyen grupos alquilo sustituido con fenilo que tienen 1 o 2 fenilos opcionalmente sustituidos en el anillo de fenilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por grupo ciano, grupo nitro, átomos de halógeno, grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono que pueden tener 1 a 3 átomos de halógeno, o grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono como sustituyentes, grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por átomos de halógeno y grupos cicloalquilo que tienen 3 a 16 átomos de carbono, grupo hidroxil, grupos aminosulfonilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo inferior lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, grupos alquilaminocarbonilo en los que el resto de alquilo es uno o más grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, grupos tetrazolilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo sustituido con alcoxi lineales o ramificados en los que el resto alcoxi es un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono y el resto de alquilo es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, grupos alquinilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, grupos alquilsulfonilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, grupos

alquilsulfonilamino lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, grupos 1,2,4-triazolilo, grupos imidazolilo, grupos piperidinilo, grupos tiadiazolilo, y grupos alquilendioxi lineales o ramificados que tienen 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen, además de los grupos fenil-alquilo inferior descritos anteriormente, los grupos 1,1-difenilmetilo, 1,1-di(4-fluorofenil)metilo, 1-fenil-1-(4-metoxifenil)metilo, 3,4-metilendioxi-bencilo, 3,4-etilendioxi-bencilo, 3,4-trimetilendioxi-bencilo, (2,2-di-fluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)metilo, 2,5-difluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 3,5-difluorobencilo, 2,6-difluorobencilo, 3-trifluorometilbencilo, 2-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, (2-, 3-, o 4-)metoximetilbencilo, 3-(1-etoxietil)bencilo, 4-(2-metoxietil)bencilo, 2-(2-propoxietil)bencilo, 3-(3-isopropoxipropil)bencilo, 4-(4-butoxibutil)bencilo, 2-(5-pentiloxipentil)bencilo, 3-(6-hexiloxihexil)bencilo, 4-(1,1-dimetil-2-metoxietil)bencilo, 2-(2-metil-3-etoxipropil)bencilo, 3-(3-metoxipropil)bencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,5-dimetoxibencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, (2-, 3-, o 4-)isobutilbencilo, (2-, 3-, o 4-)octilbencilo, 3,4-dimetilbencilo, 2,3-dimetilbencilo, 2-metoxibencilo, 3-metoxibencilo, (2-, 3-, o 4-)etoxibencilo, (2-, 3-, o 4-)propoxibencilo, (2-, 3-, o 4-)isopropoxibencilo, (2-, 3-, o 4-)(3-metilbutoxi)bencilo, (2-, 3-, o 4-)ciclopropilmetoxibencilo, (2-, 3-, o 4-)2-fluoroetoxibencilo, (2-, 3-, o 4-)2,2,2-trifluoroetoxibencilo, (2-, 3-, o 4-)difluoroetoxibencilo, (2-, 3-, o 4-)2,2-difluoroetoxibencilo, (2-, 3-, o 4-)(2-fluoro-1-fluorometiletoxi)bencilo, (2-, 3-, o 4-)1,1,2,2-tetrafluoroetoxibencilo, 3-metoxi-4-(2,2-difluoroetoxi)bencilo, (2-, 3-, o 4-)propilbencilo, (2-, 3-, o 4-)[1,2,3]tiadiazol-4-ilbencilo, 2-fluoro-4-isopropoxibencilo, 3-fluoro-4-isopropoxibencilo, 4-cianobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 4-metoxibencilo, 2,3-diclorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 2,5-diclorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 2,6-diclorobencilo, 4-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 2-fluorobencilo, 4-nitrobencilo, 3-nitrobencilo, 2-nitrobencilo, 3-trifluorometoxibencilo, 4-trifluorometoxibencilo, 2-trifluorometoxibencilo, 4-terc-butilbencilo, 4-etilbencilo, (2-, 3-, o 4-)isopropilbencilo, 4-metoxi-3-clorobencilo, 2-(4-metoxifenil)etilo, 2-(4-fluorofenil)etilo, 2-(4-clorofenil)etilo, 2-(3-metoxifenil)etilo, 2-(4-metilfenil)etilo, 3,3-difenilpropilo, 3-metil-4-nitrobencilo, 4-(4-metoxifenil)butilo, 2-(4-metilfenil)etilo, 3-cloro-6-metoxibencilo, 4-nitro-3-metilbencilo, 4-hidroxibencilo, 3-hidroxibencilo, 2-hidroxibencilo, 2-(2-cianofenil)etilo, 1-(3-cianofenil)etilo, 3-(4-cianofenil)propilo, 4-(2-cianofenil)butilo, 5-(3-cianofenil)pentilo, 6-(4-cianofenil)hexilo, 1,1-dimetil-2-(2,4-dicianofenil)etilo, 2-metil-3-(2,4,6-tricianofenil)propilo, 2-(2-nitrofenil)etilo, 1-(3-nitrofenil)etilo, 3-(4-nitrofenil)propilo, 4-(2-nitrofenil)butilo, 5-(3-nitrofenil)pentilo, 6-(4-nitrofenil)hexilo, 1,1-dimetil-2-(2,4-dinitrofenil)etilo, 2-metil-3-(2,4,6-trinitrofenil)propilo, 2-(2-fluorofenil)etilo, 1-(3-bromofenil)etilo, 3-(4-yodofenil)propilo, 4-(2-bromofenil)butilo, 5-(3-clorofenil)pentilo, 6-(4-bromofenil)hexilo, 1,1-dimetil-2-(2,4-diclorofenil)etilo, 2-metil-3-(2,4,6-trifluorofenil)propilo, 2-(2-etilfenil)etilo, 1-(3-propilfenil)etilo, 3-(4-butilfenil)propilo, 4-(2-pentilfenil)butilo, 5-(3-hexilfenil)pentilo, 6-(4-trifluorometilfenil)hexilo, 1,1-dimetil-2-(2,4-dimetilfenil)etilo, 2-metil-3-[2,4,6-tri(trifluorometil)fenil]propilo, 2-(2-etoxifenil)etilo, 1-(3-propoxifenil)etilo, 3-(4-butoxifenil)propilo, 4-(2-pentiloxifenil)butilo, 5-(3-hexiloxifenil)pentilo, 6-(4-trifluorometoxifenil)hexilo, 1,1-dimetil-2-(2,4-dimetoxifenil)etilo, 2-metil-3-[2,4,6-tri(trifluorometoxi)fenil]propilo, 2-(2-hidroxifenil)etilo, 1-(3-hidroxifenil)etilo, 3-(4-hidroxifenil)propilo, 4-(2-hidroxifenil)butilo, 5-(3-hidroxifenil)pentilo, 6-(4-hidroxifenil)hexilo, 1,1-dimetil-2-(2,4-dihidroxifenil)etilo, 2-metil-3-(2,4,6-trihidroxifenil)propilo, 3-(4-etilaminosulfonilfenil)propilo, 4-(2-propilaminosulfonilfenil)butilo, 5-(3-isopropilaminosulfonilfenil)pentilo, 6-[4-(2,2-dimetilpropilaminosulfonil)fenil]hexilo, 2-(1-etilpropilaminosulfonil)bencilo, 2-(3-butilaminosulfonilfenil)etilo, 3-(4-isobutilaminosulfonilfenil)propilo, 4-(2-terc-butilaminosulfonilfenil)butilo, 5-(3-isopentilaminosulfonilfenil)pentilo, 6-(4-pentilaminosulfonilfenil)hexilo, 3-hexilaminosulfonilbencilo, 2-(4-N,N-dimetilaminosulfonilfenil)etilo, 3-(2-N-metil-N-etilaminosulfonilfenil)propilo, 4-(3-N,N-dietilaminosulfonilfenil)butilo, 5-(4-aminocarbonilfenil)pentilo, 6-(2-metilaminocarbonilfenil)hexilo, 3-etilaminocarbonilbencilo, 2-(4-propilaminocarbonilfenil)etilo, 3-(2-isopropilaminocarbonilfenil)propilo, 4-[3-(2,2-dimetilpropilaminocarbonil)fenil]butilo, 5-[4-(1-etilpropilaminocarbonil)fenil]pentilo, 6-(2-butilaminocarbonilfenil)hexilo, 4-isobutilaminocarbonilbencilo, 2-(2-terc-butilaminocarbonilfenil)etilo, 3-(3-isopentilaminocarbonilfenil)propilo, 4-(2-pentilaminocarbonilfenil)butilo, 5-(3-hexilaminocarbonilfenil)pentilo, 6-(4-N,N-dimetilaminocarbonilfenil)hexilo, 2-N-metil-N-etilaminocarbonilbencilo, 2-(3-N,N-dietilaminocarbonilfenil)etilo, 3-[4-(1H-tetrazolil)fenil]propilo, 4-[2-(2H-tetrazolil)fenil]butilo, 5-[3-(5H-tetrazolil)fenil]pentilo, 6-[4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil]hexilo, 3-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)bencilo, 2-[4-(5-metil-5H-tetrazol-5-il)fenil]etilo, 3-[2-(5-etil-1H-tetrazol-1-il)fenil]propilo, 4-[3-(5-etil-1H-tetrazol-1-il)fenil]butilo, 5-[4-(5-propil-1H-tetrazol-1-il)fenil]pentilo, 6-[2-(5-isopropil-1H-tetrazol-1-il)fenil]hexilo, 4-[5-(2,2-dimetilpropil)-1H-tetrazol-1-il]bencilo, 2-[2-[5-(1-etilpropil)-1H-tetrazol-1-il]fenil]etilo, 3-[3-(5-butil-1H-tetrazol-1-il)fenil]propilo, 4-[4-(5-isobutil-1H-tetrazol-1-il)fenil]butilo, 5-[2-(5-terc-butil-1H-tetrazol-1-il)fenil]pentilo, 6-[3-(5-isopentil-1H-tetrazol-1-il)fenil]hexilo, 2-(5-pentil-1H-tetrazol-1-il)bencilo, 2-[3-(5-hexil-1H-tetrazol-1-il)fenil]etilo, 3-[4-(5-metoxi-1H-tetrazol-1-il)fenil]propilo, 4-[2-(5-etoxi-1H-tetrazol-1-il)fenil]butilo, 5-[3-(5-propoxi-1H-tetrazol-1-il)fenil]pentilo, 6-[4-(5-isopropoxi-1H-tetrazol-1-il)fenil]hexilo, 3-(5-butoxi-1H-tetrazol-1-il)bencilo, 2-[4-(5-terc-butoxi-1H-tetrazol-1-il)fenil]etilo, 3-[2-(5-pentiloxi-1H-tetrazol-1-il)fenil]propilo, 4-[3-(5-hexiloxi-1H-tetrazol-1-il)fenil]butilo, 5-(4-etilfenil)pentilo, 6-[2-(2-propinil)fenil]hexilo, 4-(2-butinil)bencilo, 2-[3-(3-butinil)fenil]etilo, 3-[4-(1-metil-2-propinil)fenil]propilo, 4-[2-(2-pentilfenil)fenil]butilo, 5-[3-(2-hexinil)fenil]pentilo, 6-(4-metilsulfonilfenil)hexilo, 3-etilsulfonilbencilo, 2-(4-propilsulfonilfenil)etilo, 3-(2-isopropilsulfonilfenil)propilo, 4-[3-(2,2-dimetilpropilsulfonil)fenil]butilo, 5-[4-(1-etilpropilsulfonil)fenil]pentilo, 6-(2-butilsulfonilfenil)hexilo, 4-isobutilsulfonilbencilo, 2-(2-terc-butilsulfonilfenil)etilo, 3-(3-isopentilsulfonilfenil)propilo, 4-(4-pentilsulfonilfenil)butilo, 5-(2-hexilsulfonilfenil)pentilo, 6-(3-metilsulfonilaminofenil)hexilo, 2-etilsulfonilaminobencilo, 2-(3-propilsulfonilaminofenil)etilo, 3-(4-isopropilsulfonilaminofenil)propilo, 4-(2-butilsulfonilaminofenil)butilo, 5-(3-terc-butilsulfonilaminofenil)pentilo, 6-(4-pentilsulfonilaminofenil)hexilo, 3-hexilsulfonilaminobencilo, 2-(4-N,N-dimetilsulfonilaminofenil)etilo, 3-(2-N,N-dietilsulfonilaminofenil)propilo, 4-(3-N-metilsulfonil-N-etilsulfonilaminofenil)butilo, 2-(3,4-metilendioxi)fenil)etilo, 1-(2,3-etilendioxi)fenil)etilo, 3-(3,4-trimetilendioxi)fenil)propilo, 4-(3,4-tetrametilendioxi)fenil)butilo, 5-(3,4-metilenodioxi)fenil)pentilo, 6-

(3,4-etilendioxfenil)hexilo, 1,1-dimetil-2-(3,4-metilendioxi)etilo, y 2-metil-3-(3,4-metilendioxfenil)propilo.

Los ejemplos del grupo piridil-alquilo inferior que puede tener, en el anillo de piridina, 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por el grupo hidroxilo, grupos alquilo inferior opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, átomos de halógeno, grupos alcoxi inferior, y grupo ciano incluyen grupos piridilalquilo que pueden tener, en el anillo de piridina, 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por grupos hidroxilo, grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono que pueden tener 1 a 3 grupos hidroxilo como sustituyentes, átomos de halógeno, grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, y grupo ciano; y cuyo resto alquílico es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen, además de los grupos piridil-alquilo inferior descritos anteriormente, los grupos [2-metil-(3, 4, 5, o 6-)piridil]metilo, [2-metil-3-hidroxi-5-hidroximetil-(4 o 6-)piridil]metilo, 2-[3-etil-(2, 4, 5, o 6-)piridil]etilo, 1-[4-propil-(2, 3, 5, o 6-)piridil]etilo, 3-[2-butil-(3, 4, 5, o 6-)piridil]propilo, 4-[3-pentil-(2, 4, 5, o 6-)piridil]butilo, 1,1-dimetil-2-[4-hexil-(2, 3, 5, o 6-)piridil]etilo, 5-[2,3-dimetil-(4, 5, o 6-)piridil]pentilo, 6-[2,4,6-trimetil-(3 o 5-)piridil]hexilo, 1-[2-hidroxi-(2, 3, 5, o 6-)piridil]isopropilo, 2-metil-3-[3-hidroxi-(2, 4, 5, o 6-)piridil]propilo, [2-hidroxi-(3, 4, 5, o 6-)piridil]metilo, 2-[3-hidroxi-(2, 4, 5, o 6-)piridil]etilo, 1-[4-hidroxi-(2, 3, 5, o 6-)piridil]etilo, 3-[2-hidroxi-(3, 4, 5, o 6-)piridil]propilo, 4-[3-hidroxi-(2, 4, 5, o 6-)piridil]butilo, 1,1-dimetil-2-[4-hidroxi-(2, 3, 5, o 6-)piridil]etilo, 5-[2,3-dihidroxi-(4, 5, o 6-)piridil]pentilo, 6-[2,4,6-trihidroxi-(3 o 5-)piridil]hexilo, [2-hidroximetil-(3, 4, 5, o 6-)piridil]metilo, 2-[3-(2-hidroxietil)-(2, 4, 5, o 6-)piridil]etilo, 1-[4-(3-hidroxipropil)-(2, 3, 5, o 6-)piridil]etilo, 3-[2-(4-hidroxibutil)-(3, 4, 5, o 6-)piridil]propilo, 4-[3-(5-hidroxipentil)-(2, 4, 5, o 6-)piridil]butilo, 1,1-dimetil-2-[4-(6-hidroxihexil)-(2, 3, 5, o 6-)piridil]etilo, 5-[2,3-di(hidroximetil)-(4, 5, o 6-)piridil]pentilo, 6-[2,4,6-tri(hidroximetil)-(3 o 5-)piridil]hexilo, 1-[2-hidroximetil-(2, 3, 5, o 6-)piridil]isopropilo, 2-metil-3-[3-(2,3-dihidroxipropil)-(2, 4, 5, o 6-)piridil]propilo, [2-metil-3-(2,2,4-trihidroxibutil)-(4, 5, o 6-)piridil]metilo, [2-metil-5-hidroximetil-(3, 4, o 6-)piridil]metilo, [2-cloro-(3-, 4-, 5-, o 6-)piridil]metilo, [3-fluoro-(2-, 4-, 5-, o 6-)piridil]metilo, [2-bromo-(3-, 4-, 5-, o 6-)piridil]metilo, [2-metoxi-(3-, 4-, 5-, o 6-)piridil]metilo, [3-metoxi-(2-, 4-, 5-, o 6-)piridil]metilo, [4-metoxi-(2-, o 3-)piridil]metilo, [2-etoxi-(3, 4-, 5-, o 6-)piridil]metilo, [3-etoxi-(2-, 4-, 5-, o 6-)piridil]metilo, [2-isopropoxi-(3-, 4-, 5-, o 6-)piridil]metilo, [3-metoximetoxi-(2-, 4-, 5-, o 6-)piridil]metilo, [3-ciano-(2-, 4-, 5-, o 6-)piridil]metilo, [3,5-dicloro-(2-, o 4-)piridil]metilo, [2,6-dicloro-(3-, o 4-)piridil]metilo, y [2-ciano-(3-, 4-, 5-, o 6-)piridil]metilo.

Los ejemplos del grupo pirrolil-alquilo inferior que puede tener 1 a 3 grupos alquilo inferior como sustituyentes en el anillo de pirrolo incluyen los grupos pirrolilalquilo que pueden tener 1 a 3 grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono como sustituyentes en el anillo de pirrolo y cuyo resto alquílico es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos [(1, 2, o 3-)pirrolil]metilo, 2-[(1, 2, o 3-)pirrolil]etilo, 1-[(1, 2, o 3-)pirrolil]etilo, 3-[(1, 2, o 3-)pirrolil]propilo, 4-[(1, 2, o 3-)pirrolil]butilo, 5-[(1, 2, o 3-)pirrolil]pentilo, 6-[(1, 2, o 3-)pirrolil]hexilo, 1,1-dimetil-2-[(1, 2, o 3-)pirrolil]etilo, 2-metil-3-[(1, 2, o 3-)pirrolil]propilo, [1-metil-(2 o 3-)pirrolil]metilo, 2-[2-etil-(1, 3, 4, o 5-)pirrolil]etilo, 1-[3-propil-(1, 2, 4, o 5-)pirrolil]etilo, 3-[1-butil-(2, 3, o 4-)pirrolil]propilo, 4-[2-pentil-(1, 3, 4, o 5-)pirrolil]butilo, 5-[3-hexil-(1, 2, 4, o 5-)pirrolil]pentilo, 6-[1,2-dimetil-(3, 4, o 5-)pirrolil]hexilo, 1,1-dimetil-2-[1,2,3-trimetil-(4 o 5-)pirrolil]etilo, y 2-metil-3-[1-etil-2-metil-(3, 4, o 5-)pirrolil]propilo.

Los ejemplos de los grupos benzoilo opcionalmente sustituidos en el anillo de fenilo con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por grupo ciano, grupos alcoxi inferior, y grupos amino que pueden tener al menos un grupo alquilsulfonilo inferior como sustituyente incluyen grupos benzoilos opcionalmente sustituidos en el anillo de fenilo con 1 a 3 grupos seleccionados de entre el grupo constituido por grupo ciano, grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, y grupos amino que pueden tener 1 o 2 grupos alquilsulfonilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono como sustituyentes, tales como los grupos benzoilo, 4-cianobenzoilo, 2-aminobenzoilo, 3-aminobenzoilo, 4-aminobenzoilo, 3,4-diaminobenzoilo, 2,4,6-triaminobenzoilo, 3-cianobenzoilo, 2-cianobenzoilo, 2,3-dicianobenzoilo, 3,4,5-tricianobenzoilo, (2-, 3-, o 4-)metoxibenzoilo, 2-metilsulfonilaminobenzoilo, 3-metilsulfonilaminobenzoilo, 4-etilsulfonilaminobenzoilo, 2-propilsulfonilaminobenzoilo, 3-isopropilsulfonilaminobenzoilo, 4-(2,2-dimetilpropilsulfonilamino)benzoilo, 2-(1-etilpropilsulfonilamino)benzoilo, 3-butilsulfonilaminobenzoilo, 4-isobutilsulfonilaminobenzoilo, 2-terc-butilsulfonilaminobenzoilo, 3-isopentilsulfonilaminobenzoilo, 4-pentilsulfonilaminobenzoilo, 2-hexilsulfonilaminobenzoilo, y 2-N,N-dimetilsulfonilaminobenzoilo.

Los ejemplos del grupo piridilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior (en los que el grupo alquilo inferior puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno) como sustituyente incluyen el grupo piridilo que puede tener 1 a 3 de los grupos alquilo inferior anteriormente explicados. Tales grupos alquilo inferior pueden tener 1 a 5 átomos de halógeno como sustituyentes. Los ejemplos específicos del grupo piridilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior (en los que el grupo alquilo inferior puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno) como sustituyente incluyen los grupos (2-, 3- o 4-)piridilo, 2-metil-(3-, 4-, 5- o 6-)piridilo, 3-etil-(2-, 4-, 5- o 6-)piridilo, 4-propil-(2- o 3-)piridilo, 2-butil-(2-, 3-, 5- o 6-)piridilo, 3-terc-butil-(2-, 4-, 5- o 6-)piridilo, 4-pentil-(2- o 3-)piridilo, 2-hexil-(3-, 4-, 5- o 6-)piridilo, y 3-trifluorometil-(2-, 4-, 5- o 6-)piridilo.

Los ejemplos del grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por grupo hidroxilo y átomos de halógeno incluyen grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por grupo hidroxilo y átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen, además de los grupos alquilo inferior descritos anteriormente, los grupos hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 5,5,4-trihidroxipentilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 1-hidroxisopropilo, 2-

metil-3-hidroxiopropilo, trifluorometilo, triclorometilo, clorometilo, bromometilo, fluorometilo, yodometilo, difluorometilo, dibromometilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 4,4,4-triclorobutilo, 4-fluorobutilo, 5-cloropentilo, 3-cloro-2-metilpropilo, 5-bromohexilo, 5,6-dibromohexilo, 2-hidroxi-3-fluoropropilo, y 2,2-dicloro-3-hidroxibutilo.

5 Los ejemplos del grupo fenilo opcionalmente sustituido en el anillo de fenilo con 1 a 3 grupos seleccionado de entre el grupo constituido por átomos de halógeno, grupos alquilo inferior opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, y grupo ciano incluyen los grupos fenilo opcionalmente sustituidos en el grupo fenilo con 1 a 3 grupos seleccionados de entre el grupo constituido por átomos de halógeno, grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno, y grupo ciano, tales como los grupos fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-yodofenilo, 3-yodofenilo, 4-yodofenilo, 2,3-dibromofenilo, 2,4-diyodofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-(bromometil)fenilo, 3-(2-cloroetil)fenilo, 4-(2,3-dicloropropil)fenilo, 4-(4-fluorobutil)fenilo, 3-(5-cloropentil)fenilo, 4-(5-bromohexil)fenilo, 4-(5,6-dibromohexil)fenilo, 3,4-di(trifluorometil)fenilo, 3,4-di(4,4,4-triclorobutil)fenilo, 2,4-di(3-cloro-2-metilpropil)fenilo, 2,5-di(3-cloropropil)fenilo, 2,6-di(2,2,2-trifluoroetil)fenilo, 3,4,5-tri(trifluorometil)fenilo, 4-(2,2,2-tricloroetil)fenilo, 2-metil-4-trifluorometilfenilo, 3-etil-4-triclorometilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3,4-dicianofenilo, 3,5-dicianofenilo, 2,4-di-cianofenilo, 2,5-dicianofenilo, 2,6-dicianofenilo, y 3,4,5-tricianofenilo.

20 Los ejemplos del grupo fenoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi inferior (un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno en él) incluyen grupo fenoxi opcionalmente sustituido en el grupo fenilo con 1 a 3 grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono que pueden tener 1 a 3 átomos de halógeno como sustituyentes, tales como los grupos fenoxi, 2-metoxifenoxi, 3-metoxifenoxi, 4-metoxifenoxi, 2-etoxifenoxi, 3-etoxifenoxi, 4-etoxifenoxi, 4-isopropoxifenoxi, 3-butoxifenoxi, 4-pentiloxifenoxi, 4-hexiloxifenoxi, 3,4-dimetoxifenoxi, 3,4-dietoxifenoxi, 2,4-dimetoxifenoxi, 2,5-dimetoxifenoxi, 2,6-dimetoxifenoxi, 3,4,5-trimetoxifenoxi, 2-trifluorometoxifenoxi, 3-trifluorometoxifenoxi, 4-trifluorometoxifenoxi, 2-(bromometoxi)fenoxi, 3-(2-cloroetoxi)fenoxi, 4-(2,3-dicloropropoxi)fenoxi, 4-(4-fluorobutoxi)fenoxi, 3-(5-cloropentiloxi)fenoxi, 4-(5-bromohexiloxi)fenoxi, 4-(5,6-dibromohexiloxi)fenoxi, 3,4-di(trifluorometoxi)fenoxi, 3,4-di(4,4,4-triclorobutoxi)fenoxi, 2,4-di(3-cloro-2-metoxipropil)fenoxi, 2,5-di(3-cloropropoxi)fenoxi, 2,6-di(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi, 3,4,5-tri(trifluorometoxi)fenoxi, 4-(2,2,2-tricloroetoxi)fenoxi, 2-metoxi-4-trifluorometoxifenoxi, y 3-etoxi-4-triclorometoxifenoxi.

Los ejemplos del anillo heterocíclico saturado de 6 miembros formado por R¹⁵ y R¹⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, mediante la unión entre sí, directamente o vía un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, incluyen los grupos piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo.

35 Los ejemplos del grupo quinolil-alquilo inferior incluyen grupos quinolilalquilo cuyo resto alquílico es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tales como el grupo (2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-)quinolilmetilo, el grupo 2-[(2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-)quinolil]etilo, el grupo 1-[(2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-)quinolil]etilo, el grupo 3-[(2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-)quinolil]propilo, el grupo 4-[(2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-)quinolil]butilo, el grupo 5-[(2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-)quinolil]pentilo, y el grupo 6-[(2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-)quinolil]hexilo.

40 Los ejemplos del grupo tiazolil-alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos fenilo (el grupo fenilo puede estar sustituido en el anillo de fenilo con al menos un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno) como sustituyente en el anillo de tiazol incluyen grupos tiazolilalquilo que pueden tener 1 o 2 grupos fenilo (el grupo fenilo puede estar sustituido en el anillo de fenilo con al menos un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono que puede tener 1 a 3 átomos de halógeno como sustituyente) como sustituyentes en el anillo de tiazol y cuyo resto alquílico es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos [(2, 4, o 5-)tiazolil]metilo, 2-[(2, 4, o 5-)tiazolil]etilo, 1-[(2, 4, o 5-)tiazolil]etilo, 3-[(2, 4, o 5-)tiazolil]propilo, 4-[(2, 4, o 5-)tiazolil]butilo, 5-[(2, 4, o 5-)tiazolil]pentilo, 6-[(2, 4, o 5-)tiazolil]hexilo, 1,1-dimetil-2-[(2, 4, o 5-)tiazolil]etilo, 2-metil-3-[(2, 4, o 5-)tiazolil]propilo, [2-fenil-(4 o 5-)tiazolil]metilo, 2-[4-fenil-(2 o 5-)tiazolil]etilo, 1-[5-fenil-(2 o 4-)tiazolil]etilo, 3-[2-fenil-(2 o 5-)tiazolil]propilo, 4-(2,4-difenil-5-tiazolil)butilo, 5-(2,5-difenil-4-tiazolil)pentilo, 6-(4,5-difenil-2-tiazolil)hexilo, 1,1-dimetil-2-[2-fenil-(4 o 5-)tiazolil]etilo, 2-metil-3-[4-fenil-(2 o 5-)tiazolil]propilo, [4-fenil-(2 o 5-)tiazolil]metilo, [5-fenil-(2 o 4-)tiazolil]metilo, (2,4-difenil-5-tiazolil)metilo, (2,5-difenil-4-tiazolil)metilo, (4,5-difenil-2-tiazolil)metilo, y [2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-il]metilo.

Los ejemplos del grupo bencimidazolil-alquilo inferior que puede tener 1 a 3 grupos alquilo inferior como sustituyentes en el anillo de bencimidazol incluyen el grupo bencimidazolil-alquilo que puede tener 1 a 3 grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono como sustituyentes en el anillo bencimidazol, y el resto de alquilo es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos (1-, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-)bencimidazolilmetilo, 1-metil-(2-, 4-, 5-, 6-, o 7-)bencimidazolilmetilo, 2-[1-metil-(2-, 4-, 5-, 6-, o 7-)bencimidazolilmetil]etilo, metil-(2-, 4-, 5-, 6-, o 7-)bencimidazolilmetil]propilo, 4-[1-metil-(2-, 4-, 5-, 6-, o 7-)bencimidazolilmetil]butilo, 5-[1-metil-(2-, 4-, 5-, 6-, o 7-)bencimidazolilmetil]pentilo, 6-[1-metil-(2-, 4-, 5-, 6-, o 7-)bencimidazolilmetil]hexilo, 2-[2-etil-(1-, 4-, 5-, 6-, o 7-)bencimidazolil]etilo, 4-propil-(1-, 2-, 5-, 6-, o 7-)bencimidazolilmetilo, 5-butil-(1-, 2-, 4-, 6-, o 7-)bencimidazolilmetilo, 2-[6-pentil-(1-, 2-, 4-, 5-, o 7-)bencimidazolil]etilo, 3-[7-hexil-(1-, 2-, 4-, 5-, o 6-)bencimidazolil]propilo, 1-etil-(2-, 4-, 5-, 6-, o

7-)bencimidazolilmetilo, 1-butil-(2-, 4-, 5-, 6-, o 7-)bencimidazolilmetilo, 1-isopropil-(2-, 4-, 5-, 6-, o 7-)bencimidazolilmetilo, 1,2-dimetil-(4-, 5-, 6-, o 7-)bencimidazolilmetilo, 1-metil-4-etil-(2-, 5-, 6-, o 7-)bencimidazolilmetilo, 1-propil-5-metil-(2-, 4-, 6-, o 7-)bencimidazolilmetilo, y 1, 2 y 5-trimetil-(4-, 6-, o 7-)bencimidazolilmetilo.

5 Los ejemplos del grupo 1,2,4-oxadiazolil-alquilo inferior que puede tener un grupo oxo como sustituyente en el anillo de 1,2,4-oxadiazol incluyen los grupos 1,2,4-oxadiazolilalquilo que pueden tener un grupo oxo como sustituyente en el anillo de 1,2,4-oxadiazol y cuyo resto alquílico es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos (2 o 5-)1,2,4-oxadiazolilmetilo, 2-[(2 o 5-)1,2,4-oxadiazolil]etilo, 1-[(2 o 5-)1,2,4-oxadiazolil]etilo, 3-[(2 o 5-)1,2,4-oxadiazolil]propilo, 4-[(2 o 5-)1,2,4-oxadiazolil]butilo, 5-[(2 o 5-)1,2,4-oxadiazolil]pentilo, 6-[(2 o 5-)1,2,4-oxadiazolil]hexilo, 1,1-dimetil-2-[(2 o 5-)1,2,4-oxadiazolil]etilo, 2-metil-3-[(2 o 5-)1,2,4-oxadiazolil]propilo, 2-oxo-[(3 o 5-)1,2,4-oxadiazolil]metilo, 5-oxo-[(2 o 3-)1,2,4-oxadiazolil]metilo, 2-[2-oxo-(3 o 5-)(1,2,4-oxadiazolil)]etilo, 1-[5-oxo-(2 o 3-)1,2,4-oxadiazolil]etilo, 3-[(2 o 5-)1,2,4-oxadiazolil]propilo, 4-[2-oxo-(3 o 5-)1,2,4-oxadiazolil]butilo, 5-[5-oxo-(2 o 3-)1,2,4-oxadiazolil]pentilo, 6-[2-oxo-(3 o 5-)1,2,4-oxadiazolil]hexilo, 1,1-dimetil-2-[5-oxo-(2 o 3-)1,2,4-oxadiazolil]etilo, y 2-metil-3-[2-oxo-(3 o 5-)1,2,4-oxadiazolil]propilo.

15 Los ejemplos del grupo tienilalquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior en el anillo de tiofeno incluyen los grupos (2- o 3-)tienilmetilo, 2-[(2- o 3-)tienil]etilo, 1-[(2- o 3-)tienil]etilo, 3-[(2- o 3-)tienil]propilo, 4-[(2- o 3-)tienil]butilo, 5-[(2- o 3-)tienil]pentilo, 6-[(2- o 3-)tienil]hexilo, 1,1-dimetil-2-[(2- o 3-)tienil]etilo, 2-metil-3-[(2- o 3-)tienil]propilo, [5-metil-(2-, 3- o 4-)tienil]metilo, 2-[5-metil-(2-, 3- o 4-)tienil]etilo, 1-[4-metil-(2-, 3- o 5-)tienil]etilo, 3-[5-metil-(2-, 3- o 4-)tienil]propilo, 4-[4-etil-(2-, 3- o 5-)tienil]butilo, 5-[5-propil-(2-, 3- o 4-)tienil]pentilo, 6-[4-butil-(2-, 3- o 5-)tienil]hexilo, 1,1-dimetil-2-[4,5-dimetil-(2- o 3-)tienil]etilo, y 2-metil-3-[4-metil-(2-, 3- o 5-)tienil]propilo. Los ejemplos específicos del mismo incluyen el grupo tienilalquilo en el que el anillo de tiofeno puede tener uno o más grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono y el resto alquílico es un grupo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

25 Los ejemplos del grupo imidazolil-alquilo inferior que puede tener, en el anillo de imidazol, 1 a 3 miembros seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo inferior y átomos de halógeno como sustituyentes incluyen los grupos (1-, 2-, 4- o 5-)imidazolilmetilo, 2-[(1-, 2-, 4- o 5-)imidazolil]etilo, 1-[(1-, 2-, 4- o 5-)imidazolil]etilo, 3-[(1-, 2-, 4- o 5-)imidazolil]propilo, 4-[(1-, 2-, 4- o 5-)imidazolil]butilo, 5-[(1-, 2-, 4- o 5-)imidazolil]pentilo, 6-[(1-, 2-, 4- o 5-)imidazolil]hexilo, 1,1-dimetil-2-[(1-, 2-, 4- o 5-)imidazolil]etilo, 2-metil-3-[(1-, 2-, 4- o 5-)imidazolil]propilo, 1-metil-(2-, 4- o 5-)imidazolilmetilo, 2-metil-(1-, 4- o 5-)imidazolilmetilo, 4-metil-(1-, 2- o 5-)imidazolilmetilo, 5-metil-(1-, 2- o 4-)imidazolilmetilo, 2-[1-metil-(2-, 4- o 5-)imidazolil]etilo, 2-[2-metil-(1-, 4- o 5-)imidazolil]etilo, 2-[4-metil-(1-, 2- o 5-)imidazolil]etilo, 2-[5-metil-(1-, 2- o 4-)imidazolil]etilo, 1-[1-metil-(2-, 4- o 5-)imidazolil]etilo, 3-[2-metil-(1-, 4- o 5-)imidazolil]propilo, 4-[4-metil-(1-, 2- o 5-)imidazolil]butilo, 5-[5-metil-(1-, 2- o 4-)imidazolil]pentilo, 6-[1-metil-(2-, 4- o 5-)imidazolil]hexilo, 1,1-dimetil-2-[2-metil-(1-, 4- o 5-)imidazolil]etilo, 2-metil-3-[4-metil-(1-, 2- o 5-)imidazolil]propilo, 1-cloro-(2-, 4- o 5-)imidazolilmetilo, 2-cloro-(1-, 4- o 5-)imidazolilmetilo, 4-cloro-(1-, 2- o 5-)imidazolilmetilo, 5-cloro-(1-, 2- o 4-)imidazolilmetilo, 1-fluoro-(2-, 4- o 5-)imidazolilmetilo, 2-bromo-(1-, 4- o 5-)imidazolilmetilo, 4-yodo-(1-, 2- o 5-)imidazolilmetilo, 5-fluoro-(1-, 2- o 4-)imidazolilmetilo, y 1,2,4-tricloro-5-imidazolilmetilo. Específicamente, estos grupos pueden tener, en el anillo de imidazol, 1 a 3 miembros seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono y átomos de halógeno como sustituyentes, en el que el resto alquilo es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

40 Los ejemplos del grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo en el anillo de tetrahidroquinolina incluyen grupos 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo que pueden tener 1 o 2 grupos oxo en el anillo de tetrahidroquinolina, tales como los grupos (1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-)1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 2-oxo-(1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-)-1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 4-oxo-(1, 2, 3, 5, 6, 7 u 8-)1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, y 2,4-dioxo-(1, 3, 5, 6, 7 u 8-)1,2,3,4-tetrahidroquinolilo.

45 Los ejemplos del grupo isoxazolil-alquilo inferior que puede tener 1 a 3 grupos alquilo inferior como sustituyentes en el anillo de isoxazol incluyen los grupos (3-, 4-, o 5-)isoxazolilmetilo, 2-[(3-, 4-, o 5-)isoxazolil]etilo, 1-[(3-, 4-, o 5-)isoxazolil]etilo, 3-[(3-, 4-, o 5-)isoxazolil]propilo, 4-[(3-, 4-, o 5-)isoxazolil]butilo, 5-[(3-, 4-, o 5-)isoxazolil]pentilo, 6-[(3-, 4-, o 5-)isoxazolil]hexilo, 1,1-dimetil-2-[(3-, 4-, o 5-)isoxazolil]etilo, 2-metil-3-[(3-, 4-, o 5-)isoxazolil]propilo, 5-metil-(3- o 4-)isoxazolilmetilo, y 3,5-dimetil-4-isoxazolilmetilo. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen los grupos isoxazolil-alquilo que pueden tener como sustituyentes en el anillo de isoxazol 1 o 2 grupos alquilo inferior mencionados anteriormente.

50 Los ejemplos del grupo imidazo[2,1-b]-tiazolil-alquilo inferior incluyen los grupos imidazo[2,1-b]tiazol-(2-, 3-, 5-, o 6-)ilmetilo, 2-[imidazo[2,1-b]tiazol-(2-, 3-, 5-, o 6-)il]etilo, 1-[imidazo[2,1-b]tiazol-(2-, 3-, 5-, o 6-)il]etilo, 3-[imidazo[2,1-b]tiazol-(2-, 3-, 5-, o 6-)il]propilo, 4-[imidazo[2,1-b]tiazol-(2-, 3-, 5-, o 6-)il]butilo, 5-[imidazo[2,1-b]tiazol-(2-, 3-, 5-, o 6-)il]pentilo, 6-[imidazo[2,1-b]tiazol-(2-, 3-, 5-, o 6-)il]hexilo, 1,1-dimetil-2-[imidazo[2,1-b]tiazol-(2-, 3-, 5-, o 6-)il]etilo, y 2-metil-3-[imidazo[2,1-b]tiazol-(2-, 3-, 5-, o 6-)il]propilo. Los ejemplos específicos del mismo incluyen los grupos imidazo[2,1-b]tiazolilalquilo en los que el resto alquilo es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

60 Los ejemplos del grupo 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinil-alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior en el anillo de 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina incluyen los grupos 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-)ilmetilo, 2-[3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-)il]etilo, 1-

5 [3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-)il]etilo, 3-[3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-)il]propilo, 4-[3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-)il]butilo, 5-[3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-)il]pentilo, 6-[3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-)il]hexilo, 1,1-dimetil-2-[3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-)il]etilo, 2-metil-3-[3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-)il]propilo, y [4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-)il]metilo. Ejemplos específicos de los mismos incluyen los grupos 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinil-alquilo que pueden tener 1 a 3 grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono como sustituyentes en el anillo de 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina, en el que el resto alquilo es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

10 Los ejemplos del grupo pirazolil-alquilo inferior que puede tener, en el anillo de pirazol, 1 a 3 miembros seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo inferior y átomos de halógeno como sustituyentes incluyen grupos pirazolil-alquilo en los que el resto alquilo es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Tales grupos pirazolil-alquilo inferior pueden tener, en el anillo de pirazol, 1 a 3 miembros seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo inferior mencionados anteriormente y átomos de halógeno mencionados anteriormente. Los ejemplos específicos del grupo pirazolil-alquilo inferior que puede tener, en el anillo de pirazol, 1 a 3 miembros seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo inferior y átomos de halógeno como sustituyentes incluyen los grupos pirazol(1-, 3-, 4-, o 5-)ilmetilo, 2-[pirazol-(1-, 3-, 4-, o 5-)il]etilo, 1-[pirazol-(1-, 3-, 4-, o 5-)il]etilo, 3-[pirazol-(1-, 3-, 4-, o 5-)il]propilo, 4-[pirazol-(1-, 3-, 4-, o 5-)il]butilo, 5-[pirazol-(1-, 3-, 4-, o 5-)il]pentilo, 6-[pirazol-(1-, 3-, 4-, o 5-)il]hexilo, 1,1-dimetil-2-[pirazol-(1-, 3-, 4-, o 5-)il]etilo, 2-metil-3-[pirazol-(1-, 3-, 4-, o 5-)il]propilo, [(1,3-, 1,4-, o 3,4-)dimetilpirazol-5-il]metilo, 2-[(1,3-, 1,4-, o 3,4-)dimetilpirazol-5-il]etilo, [1-metil-4-cloropirazol-(3- o 5-)il]metilo, y 2-[1-metil-4-cloropirazol-(3- o 5-)il]etilo.

25 Los ejemplos del grupo dihidropiridil-alquilo inferior que puede tener un grupo oxo como sustituyente en el anillo de dihidropiridina incluyen grupos dihidropiridil-alquilo en los que el resto alquilo es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Tal grupo dihidropiridil-alquilo inferior puede tener un grupo oxo como sustituyente en el anillo de dihidropiridina. Los ejemplos específicos del grupo dihidropiridil-alquilo inferior que puede tener un grupo oxo como sustituyente en el anillo de dihidropiridina incluyen los grupos 1,2-dihidropiridin-(1-, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-)ilmetilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-(1-, 3-, 4-, 5-, o 6-)ilmetilo, 2-[1,2-dihidropiridin-(1-, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-)il]etilo, 1-[1,2-dihidropiridin-(1-, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-)il]etilo, 3-[1,2-dihidropiridin-(1-, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-)il]propilo, 4-[1,2-dihidropiridin-(1-, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-)il]butilo, 5-[1,2-dihidropiridin-(1-, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-)il]pentilo, 6-[1,2-dihidropiridin-(1-, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-)il]hexilo, 1,1-dimetil-2-[1,2-dihidropiridin-(1-, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-)il]etilo, y 2-metil-3-[1,2-dihidropiridin-(1-, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-)il]propilo.

Los ejemplos del grupo morfolino-alquilo inferior incluyen los grupos morfolinometilo, 2-morfolinoetilo, 1-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 4-morfolinobutilo, 5-morfolinopentilo, 6-morfolinohexilo, 1,1-dimetil-2-morfolinoetilo, y 2-metil-3-morfolinopropilo. Los ejemplos específicos del mismo incluyen los grupos morfolino-alquilo en los que el resto alquilo es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

35 Los ejemplos del grupo fenil-alqueno inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi inferior en el anillo de fenilo incluyen los grupos fenil-alqueno inferior que tienen 1 a 3 doble enlaces en los que el resto alqueno inferior es un grupo alqueno inferior lineal o ramificado que tiene 2 a 6 átomos de carbono. Tales grupos fenil-alqueno inferior pueden tener en el anillo de fenilo 1 a 3 grupos alcoxi inferior mencionados anteriormente. Los ejemplos específicos de los grupos fenil-alqueno inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi inferior en el anillo de fenilo incluyen los grupos estirilo, 3-fenil-2-propenilo (nombre común: cinamilo), 4-fenil-2-butenilo, 4-fenil-3-butenilo, 5-fenil-4-pentenilo, 5-fenil-3-pentenilo, 6-fenil-5-hexenilo, 6-fenil-4-hexenilo, 6-fenil-3-hexenilo, 4-fenil-1,3-butadienilo, 6-fenil-1,3,5-hexatrienilo, 2-[(2-, 3-, o 4-)metoxifenil]vinilo, 2-[(2-, 3-, o 4-)etoxifenil]vinilo, 3-[(2-, 3-, o 4-)metoxifenil-2-propenilo, 3-[(2-, 3-, o 4-)etoxifenil]-2-propenilo, 3-[(2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, o 3, 5-)dimetoxifenil]-2-propenilo, y 4-[(2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5- o 2,4,6-)trietoxifenil]-2-butenilo.

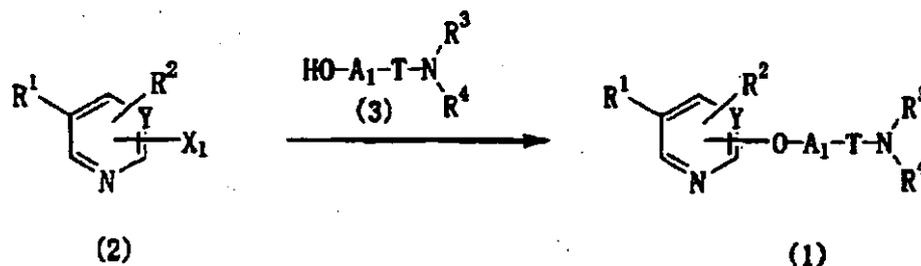
45 Los ejemplos de los grupos alcanoiloxi inferior son los grupos alcanoiloxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono.

A continuación se explican los métodos para producir los compuestos según la invención.

El compuesto de la presente invención se produce como se muestra en las Fórmulas de Reacción 1 a 13, por ejemplo.

50

Fórmula de Reacción 1



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y, T y A_1 son como se definen anteriormente, y X_1 es un átomo de halógeno.

- 5 La reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) se lleva a cabo en un disolvente apropiado, o sin disolvente, en presencia o ausencia de un compuesto básico.

Los ejemplos de disolvente inerte usado incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, monoglisma, y diglisma, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, y tetracloruro de carbono, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, terc-butanol, y etilenglicol, ácidos grasos tales como ácido acético, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de metilo, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, y triamida del ácido hexametilfosfórico, y una mezcla de los mismos.

10

Los ejemplos del compuesto básico incluyen carbonatos tales como

- 15 carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, y carbonato de cesio, hidróxidos metálicos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de calcio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, sodio, amiduro de sodio, alcoholatos metálicos tales como metilato de sodio, etilato de sodio, y n-butóxido de sodio, y bases orgánicas tales como piridina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, trimetilamina, dimetilalanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU), y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), y una mezcla de los mismos.
- 20

Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de un compuesto básico, el compuesto básico se usa en una cantidad típicamente equimolar al compuesto (2), y preferentemente 1 a 10 veces del compuesto (2) en una base molar.

- 25 El compuesto (3) se usa en una cantidad típicamente al menos equimolar al compuesto (2), y preferentemente 1 a 10 veces del compuesto (2) en una base molar.

La reacción se lleva a cabo típicamente a -30 a 200°C , y preferentemente a aproximadamente -30 a 150°C , y generalmente está finalizada en de aproximadamente 5 minutos a 80 horas.

- 30 A este sistema de reacción se le puede añadir un haluro de metal alcalino, tal como yoduro de sodio o yoduro de potasio, y se puede añadir un catalizador de transferencia de fases.

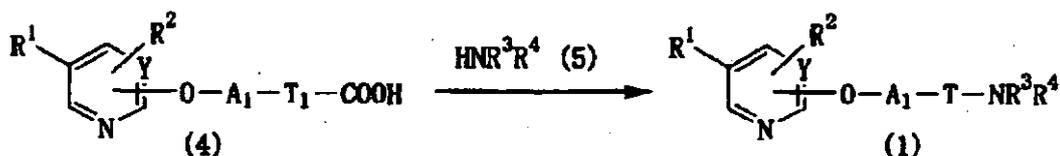
Los ejemplos del catalizador de transferencia de fases incluyen sales de amonio cuaternario sustituidas con un grupo seleccionado de entre el grupo constituido por grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 18 átomos de carbono, un grupo fenilalquilo cuyo resto alquílico es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilo, tal como cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, hidróxido de tetrabutilamonio, hidrogenosulfito de tetrabutilamonio, cloruro de tributimetilamonio, cloruro de tributilbencilamonio, cloruro de tetrapentilamonio, bromuro de tetrapentilamonio, cloruro de tetrahexilamonio, cloruro de bencildimetiloctilamonio, cloruro de metiltrihexilamonio, cloruro de bencildimetiloctadecanilamonio, cloruro de metiltridecanilamonio, cloruro de benciltripropilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de feniltrietilamonio, cloruro de tetraetilamonio, cloruro de tetrametilamonio; sales de fosfonio sustituidas con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 18 átomos de carbono, tales como cloruro de tetrabutilfosfonio; y sales de piridinio sustituidas con al menos un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 18 átomos de carbono, tales como cloruro de 1-dodecanilpiridinio. Estos catalizadores de la transferencia de fases se usan de forma individual o en combinación de dos o más.

35

40

- 45 Típicamente, el catalizador de la transferencia de fases se usa en una cantidad de 0,1 a 1 vez del compuesto (2), y preferentemente 0,1 a 0,5 veces del compuesto (2).

Formula de Reacción 2



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y y A_1 son como se definen anteriormente, y T_1 es un grupo $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{B}_4$, un grupo $-\text{B}_5$ o un enlace directo, en el que R^{14} , B_4 y B_5 son como se definen anteriormente.

Las reacciones conocidas para producir un enlace de amida se pueden aplicar a la reacción del compuesto (4) con el compuesto (5). Sus métodos específicos incluyen: (a) un método de anhídrido de ácido mixto, específicamente un método que hace reaccionar un ácido alquilhalocarboxílico con el ácido carboxílico (4) para preparar un anhídrido de ácido mixto, y después hace reaccionar la amina (5) con el anhídrido de ácido mixto; (b) un método de éster activo, específicamente un método para preparar, a partir del ácido carboxílico (4), un éster activo tal como éster fenílico, éster p-nitrofenílico, éster de N-hidroxisuccinimida, y éster de 1-hidroxibenzotriazol, o una amida activa con benzoxazolin-2-tiona, y que hace reaccionar después el éster o amida activa con la amina (5); (c) un método de carbodiimida, específicamente un método de reacción de condensación del ácido carboxílico (4) con la amina (5) en presencia de un activador tal como dicitohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), y carbonildiimidazol; (d) otros métodos, por ejemplo un método para preparar anhídrido carboxílico a partir del ácido carboxílico (4) mediante la acción de un deshidratante tal como anhídrido acético, y hacer reaccionar después el anhídrido carboxílico con la amina (5), un método que hace reaccionar un éster del ácido carboxílico (4) con un alcohol inferior con la amina (5) a una presión elevada y temperatura elevada, y un método que hace reaccionar un haluro de ácido del ácido carboxílico (4), esto es, haluro de ácido carboxílico, con la amina (5).

El anhídrido de ácido mixto usado en el método (a) de anhídrido mixto descrito anteriormente se puede obtener mediante una reacción típica de Schotten-Baumann, y el compuesto de la presente invención de Fórmula General (1) se puede producir haciendo reaccionar la amina (5) con el anhídrido de ácido mixto sin aislamiento.

La reacción de Schotten-Baumann descrita anteriormente se lleva a cabo en presencia de un compuesto básico.

Los compuestos básicos usados incluyen compuestos usados habitualmente en la reacción de Schotten-Baumann, por ejemplo bases orgánicas tales como trietilamina, trimetilamina, piridina, dimetilamina, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU), y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), y bases inorgánicas tales como carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, y bicarbonato de potasio, hidróxidos metálicos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de calcio, hidruro de potasio, hidruro de sodio, potasio, sodio, amido de sodio, y alcoholatos de metales tales como metilato de sodio y etilato de sodio. Estos compuestos básicos se usan de forma individual o en una combinación de dos o más. La reacción se lleva a cabo típicamente a aproximadamente -20 a 100°C , y preferentemente de aproximadamente 0 a 50°C , y el tiempo de reacción es de aproximadamente 5 minutos a 10 horas, y preferentemente de aproximadamente 5 minutos a 2 horas.

El anhídrido de ácido mixto resultante se hace reaccionar con la amina (5) a típicamente de aproximadamente -20 a 150°C , preferentemente de aproximadamente 10 a 50°C , y el tiempo de reacción es de aproximadamente 5 minutos a 10 horas, y preferentemente de aproximadamente 5 minutos a 5 horas.

El método de anhídrido de ácido mixto se lleva a cabo en general en un disolvente. Se puede usar cualquier disolvente usado convencionalmente para el método de anhídrido de ácido mixto. Los ejemplos específicos de disolvente incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, y tetracloruro de carbono, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, y dimetoxietano, ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de isopropilo, y disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y triamida del ácido hexametilsulfónico, y una mezcla de los mismos.

Los ejemplos del ácido alquilhalocarboxílico usado en el método de anhídrido de ácido mixto incluyen cloroformiato de metilo, bromoformiato de metilo, cloroformiato de etilo, bromoformiato de etilo, y cloroformiato de isobutilo.

En el método de anhídrido de ácido mixto, típicamente es preferible usar el ácido carboxílico (4), el ácido alquilhalocarboxílico y la amina (5) en cantidades equimolares entre sí. Sin embargo, cada uno del ácido alquilhalocarboxílico y del ácido carboxílico (4) se puede usar 1 a 1,5 veces de la amina (5) en una base molar, respectivamente.

En el método (c) descrito anteriormente de reacción de condensación en presencia de un activador, la reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado en presencia o ausencia de un compuesto básico. Para esta reacción, se puede usar cualquiera de los disolventes y compuestos básicos usados en la reacción en los otros métodos (d) descritos más abajo que hacen reaccionar haluro de ácido carboxílico con la amina (5). Es apropiado usar el activador en una cantidad típicamente al menos equimolar al compuesto (5), y preferentemente 1 a 5 veces del

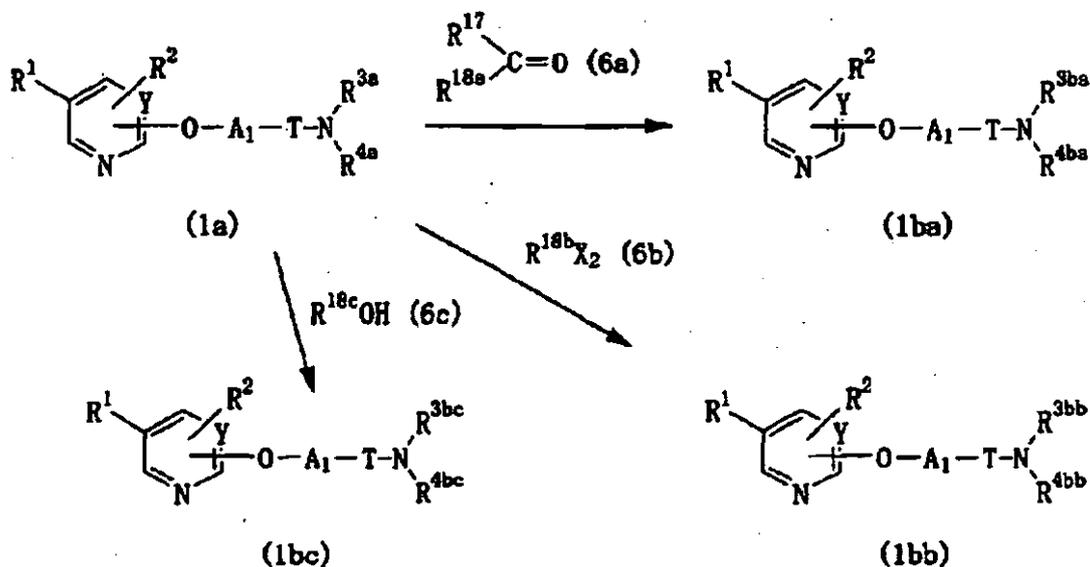
compuesto (5) en una base molar. Cuando se usa como activador WSC, la reacción se puede llevar a cabo ventajosamente añadiendo 1-hidroxibenzotriazol y/o un ácido tal como ácido clorhídrico al sistema de reacción. Esta reacción se lleva a cabo a típicamente de aproximadamente -20 a 180°C, y preferentemente de aproximadamente 0 a 150°C, y se termina típicamente en de aproximadamente 5 minutos a 90 horas.

5 En el otro método (d) descrito anteriormente, en el que la amina (5) se hace reaccionar con haluro de ácido carboxílico, la reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado en presencia de un compuesto básico. Como tal compuesto básico, se pueden usar ampliamente compuestos básicos conocidos, y por ejemplo se pueden usar cualesquiera de los compuestos usados para la reacción de Shotten-Baumann descrita anteriormente. Los ejemplos de disolvente incluyen, además de los disolventes usados en el método de anhídrido de ácido mixto descrito
10 anteriormente, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, 3-metoxi-1-butanol, etilcelosolve, y metilcelosolve, acetonitrilo, piridina, acetona y agua. La relación de la amina (5) al haluro de ácido carboxílico en la reacción no se especifica, y se puede seleccionar apropiadamente en un amplio intervalo. Típicamente, el haluro de ácido carboxílico se puede usar en una cantidad al menos aproximadamente equimolar con respecto a la amina, y preferentemente de aproximadamente 1 a 5 veces de la amina en una base molar. Esta
15 reacción se lleva a cabo a típicamente de aproximadamente -20 a 180°C, y preferentemente de aproximadamente 0 a 150°C, y se termina típicamente en 5 minutos a 50 horas.

Además, la reacción para producir un enlace de amida mostrada en la fórmula de reacción 2 descrita anteriormente se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el ácido carboxílico (4) y la amina (5) en presencia de un agente de condensación de un compuesto de fósforo tal como trifenilfosfina, cloruro de difenilfosfínilo, hidrocloreto de fenil-N-fenilfosforamida, clorofosfato de dietilo, cianofosfato de dietilo, azida de ácido difenilfosfórico, y cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico. El agente de condensación descrito anteriormente se usa de forma individual o en
20 combinación de dos o más.

La reacción descrita anteriormente se lleva a cabo en presencia del disolvente y del compuesto básico que se usan en el método para hacer reaccionar el haluro de ácido carboxílico con la amina (5) descrito anteriormente, a
25 típicamente de aproximadamente -20 a 150°C, preferentemente de aproximadamente 0 a 100°C, y se termina típicamente en 5 minutos a alrededor de 30 horas. El agente de condensación y el ácido carboxílico (4) se puede usar respectivamente en una cantidad al menos de aproximadamente equimolar con respecto a la amina (5), y preferentemente de aproximadamente 1 a 2 veces de la amina (5) en una base molar.

Fórmula de Reacción 3



30 en la que R¹, R², Y, T y A₁ son como se definen anteriormente, R^{3a} y R^{4a} son los mismos que el grupo heterocíclico saturado de anillo de 5 a 10 miembros definido en el R³ y R⁴ anteriores, excepto que tienen al menos una amina secundaria en el grupo heterocíclico, R^{3a} y R^{4a} son los mismos que el grupo heterocíclico saturado de anillo de 5 a 10 miembros definido en el R³ y R⁴ anteriores, excepto que tienen al menos una amina terciaria sustituida con un grupo R¹⁷(R^{18a})CH- en el grupo heterocíclico, R¹⁷ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y R^{18a} es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo inferior que tiene 1 o 2 grupos fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de entre el grupo constituido por grupo ciano, grupo nitro, átomos de halógeno, y grupos alquilo inferior que pueden tener uno o más átomos de halógeno o grupos alcoxi inferior, grupos alcoxi inferior que pueden tener uno o más átomos de halógeno, grupo hidroxilo, grupos aminosulfonilo que pueden tener uno o más grupos alquilo inferior, grupos alquilo inferior-aminocarbonilo, grupos tetrazolilo que pueden tener uno o más grupos alquilo inferior o grupos alcoxi inferior-alquilo inferior, grupos alquilo inferior,
35
40

grupos alquilo inferior-sulfonilo, grupos alquilo inferior-sulfonilamino, grupos 1,2,4-triazolilo, grupos imidazolilo, grupos piperidinilo, y grupos alquilenodioxi inferior; grupos fenilo que pueden tener, en el anillo fenílico, 1 a 3 grupos seleccionados de entre el grupo constituido por grupo ciano, grupo nitro, átomos de halógeno, grupos alquilo inferior que pueden tener uno o más átomos de halógeno o grupos alcoxi inferior, grupos alcoxi inferior que pueden tener uno o más átomos de halógeno, grupo hidroxilo, grupos aminosulfonilo que pueden tener uno o más grupos alquilo inferior, grupos alquilo inferior-aminocarbonilo, grupos tetrazolilo que pueden tener uno o más grupos alquilo inferior o grupos alcoxi inferior-alquilo inferior, grupos alquinilo inferior, grupos alquilo inferior-sulfonilo, grupos alquilo inferior-sulfonilamino, grupos 1,2,4-triazolilo, grupos imidazolilo, grupos piperidinilo, y grupos alquilenodioxi inferior; grupos piridil-alquilo inferior que pueden tener, en el anillo piperidínico, 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en: grupo hidroxilo, grupos alquilo inferior que pueden tener uno o más grupos hidroxilo, átomos de halógeno, grupos alquilo inferior y grupo ciano; grupos piridilo que pueden tener, en el anillo piperidínico, 1 a 3 grupos seleccionados de entre el grupo constituido por grupos hidroxilo, grupos alquilo inferior que pueden tener uno o más grupos hidrógeno, grupos alquilo inferior que pueden tener uno o más grupos hidroxilo, átomos de halógeno, grupos alcoxi inferior, y grupo ciano; grupos pirrolil-alquilo inferior que pueden tener, en el anillo pirrólico, 1 a 3 grupos alquilo inferior como sustituyentes; grupos pirrolilo que pueden tener, en el anillo pirrólico, 1 a 3 grupos alquilo inferior como sustituyentes; grupos alquilo inferior que pueden tener uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en: grupo hidroxilo y átomos de halógeno, como sustituyentes; grupo $-(B_6CO)t-N(R^{15})R^{16}$; grupos quinolil-alquilo inferior; grupos quinolilo; grupos tiazolil-alquilo inferior que pueden tener, en el anillo tiazólico, uno o más grupos fenilo; grupos tiazolilo que pueden tener, en el anillo tiazólico, uno o más grupos fenilo; grupos bencimidazolil-alquilo inferior que pueden tener, en el anillo bencimidazólico, 1 a 3 grupos alquilo inferior como sustituyentes; grupos bencimidazolilo que pueden tener, en el anillo bencimidazólico, 1 a 3 grupos alquilo inferior como sustituyentes; grupos 1,2,4-oxadiazolil-alquilo inferior que pueden tener, en el anillo 1,2,4-oxadiazólico, uno o más grupos oxo; grupos 1,2,4-oxadiazolilo que pueden tener, en el anillo 1,2,4-oxadiazólico, uno o más grupos oxo; grupos cicloalquil-alquilo inferior; grupos cicloalquilo; grupos tienil-alquilo inferior que pueden tener, en el anillo tiofénico, uno o más grupos alquilo inferior; grupo tienilo que puede tener, en el anillo tiofénico, uno o más grupos alquilo inferior; grupos imidazolil-alquilo inferior que pueden tener, en el anillo imidazólico, 1 a 3 grupos seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo inferior y átomos de halógeno como sustituyentes; grupos imidazolilo que pueden tener, en el anillo imidazólico, 1 a 3 grupos seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo inferior y átomos de halógeno como sustituyentes; grupos isoxazolil-alquilo inferior que pueden tener, en el anillo isoxazólico, 1 a 3 grupos alquilo inferior como sustituyentes; grupos isoxazolilo que pueden tener, en el anillo isoxazólico, 1 a 3 grupos alquilo inferior como sustituyentes, grupos imidazo[2,1-b]tiazolil-alquilo inferior; grupos imidazo[2,1-b]tiazolilo; grupos 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinil-alquilo inferior que pueden tener, en el anillo 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazínico, uno o más grupos alquilo inferior; grupos 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo que pueden tener, en el anillo 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazínico, uno o más grupos alquilo inferior; grupos pirazolil-alquilo inferior que pueden tener, en el anillo pirazólico, 1 a 3 grupos seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo inferior y átomos de halógeno como sustituyentes; grupos pirazolilo que pueden tener, en el anillo pirazólico, 1 a 3 grupos seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo inferior y átomos de halógeno como sustituyentes; grupos dihidropiridil-alquilo inferior que pueden tener, en el anillo dihidropiridínico, uno o más grupos oxo; grupos dihidropiridilo que pueden tener, en el anillo dihidropiridínico, uno o más grupos oxo; grupos morfolino-alquilo inferior; grupos morfolino; o grupos fenil-alqueno inferior que pueden tener, en el anillo fenílico, uno o más grupos alcoxi inferior,

R^{17} y R^{18a} pueden formar un grupo cicloalquilo o un grupo tetrahydro-4H-piranilo con el átomo de carbono al que están enlazados,

el carbono del resto alquílico del grupo $R^{17}(R^{18a})CH-$ en el compuesto (1ba) es menor que 6,

X_2 es un átomo de halógeno, un grupo alcano inferior-sulfonilo tal como un grupo metanosulfonilo, o un grupo arilsulfonilo tal como un grupo p-toluenosulfonilo,

R^{3bb} y R^{4bb} son los mismos que el grupo heterocíclico saturado de anillo de 5 a 10 miembros definido en el R^3 y R^4 anteriores, excepto que tienen al menos una amina terciaria sustituida con un grupo R^{18b} en el grupo heterocíclico,

R^{3bc} y R^{4bc} son los mismos que el grupo heterocíclico saturado de anillo de 5 a 10 miembros definido en el R^3 y R^4 anteriores, excepto que tienen al menos una amina terciaria sustituida con un grupo R^{18c} en el grupo heterocíclico,

R^{18b} es el mismo grupo que el (1), (2), (3), (5), (6), (7), (9), (10), y (12) (sin embargo, t es 1) (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (21), (22), (23), (24), (25), (26), (27), (28), (29) o (30), que es un sustituyente del grupo heterociclo formado mediante una combinación de R^3 y R^4 ,

R^{18c} es el mismo grupo que el (4), (8) o (31), que es un sustituyente del grupo heterociclo formado mediante una combinación de R^3 y R^4 .

La reacción del compuesto (1a) con el compuesto (6a) se lleva a cabo, por ejemplo, en presencia de un agente

reductor sin un disolvente o con un disolvente apropiado. En lo sucesivo, este método se denomina "método A".

Los ejemplos del disolvente utilizado incluyen agua, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, terc-butanol, y etilenglicol, acetonitrilo, ácidos grasos tales como ácido fórmico, y ácido acético, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, monoglisma, y diglima, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, e hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, y tetracloruro de carbono, y una mezcla de los mismos.

Los ejemplos del agente reductor incluyen ácidos grasos y sus sales de metales alcalinos tales como ácido fórmico, formiato de sodio, y acetato de sodio, agentes reductores de tipo hidruro tales como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetiloxiborohidruro de sodio, e hidruro de litio y aluminio, o una mezcla de estos agentes reductores de tipo hidruro, y agentes reductores de tipo hidrógeno catalíticos, tales como negro de paladio, paladio sobre carbono, óxido de platino, negro de platino, y níquel Raney.

Al usar un ácido graso o una sal de metal alcalino del mismo tal como ácido fórmico, formiato de sodio y acetato de sodio como agente reductor, la temperatura de reacción apropiada es típicamente desde la temperatura ambiente hasta de aproximadamente 200°C, y preferentemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 150°C, y la reacción está terminada generalmente en de aproximadamente 10 minutos a 10 horas. Es preferible usar un ácido graso o una sal de metal alcalino del mismo en una cantidad en gran exceso con respecto al compuesto (1a).

Al usar un agente reductor de tipo hidruro, la temperatura de reacción apropiada es típicamente de aproximadamente -80 a 100°C, y preferentemente -80 a 70°C, y la reacción está terminada en general en 30 minutos a 60 horas. El agente reductor de tipo hidruro se usa en una cantidad típicamente 1 a 20 veces del compuesto (1a), y preferentemente 1 a 6 veces del compuesto (1a) sobre una base molar. Especialmente al usar hidruro de litio y aluminio como agente reductor de tipo hidruro, es preferible emplear un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, monoglisma, y diglima, o un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno y xileno. Al sistema de reacción se puede añadir una amina tal como trimetilamina, trietilamina y N-etil-N,N-diisopropilamina, o tamices moleculares tales como tamices moleculares 3A (MS-3A) o tamices moleculares 4A (MS-4A).

Al usar un agente reductor de tipo hidrógeno catalítico, la reacción se lleva a cabo preferentemente en una atmósfera de hidrógeno, típicamente a una presión normal hasta de aproximadamente 20 atm, y preferentemente a una presión normal hasta de aproximadamente 10 atm, o en presencia de un dador de hidrógeno tal como ácido fórmico, formiato de amonio, ciclohexeno, e hidrato de hidrazina, a una temperatura típicamente de aproximadamente -30 a 100°C, y preferentemente de aproximadamente 0 a 60°C. La reacción descrita anteriormente está terminada en general en alrededor de 1 a 12 horas. El agente reductor de tipo hidrógeno catalítico se usa típicamente en una cantidad de de aproximadamente 0,1% a 40% en peso, y de aproximadamente 1 a 20% en peso basado en el compuesto (1a).

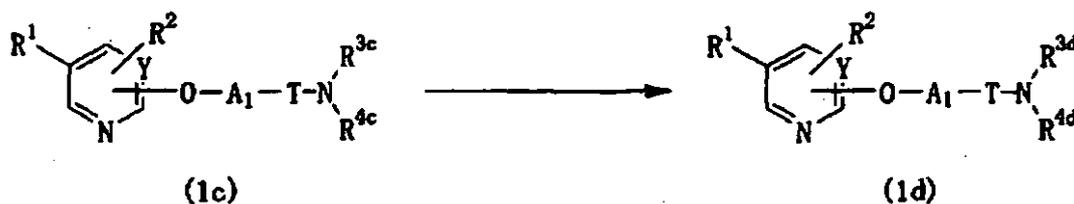
En la reacción del compuesto (1a) con el compuesto (6a), el compuesto (6a) se usa típicamente en una cantidad al menos equimolar al compuesto (1a), y preferentemente se usa en una cantidad igual a una cantidad en gran exceso del compuesto (1a) en una base molar.

Cuando el compuesto (6a), en el que R¹⁷ y R^{18a} están unidos junto con los átomos de carbono para formar un anillo cicloalquílico o un anillo de tetrahydro-4H-pirano, se usa como material de partida, y el agente reductor de tipo hidruro se usa para llevar a cabo la reacción, se puede usar cicloalquiloxttrialquililano tal como [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano en lugar del compuesto (6a) como el material de partida para producir el compuesto (6a) descrito anteriormente en el sistema de reacción.

La reacción del compuesto (1a) con el compuesto (6b) se lleva a cabo en condiciones de reacción similares a las de la reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) de la fórmula de reacción 1 descrita anteriormente.

La reacción del compuesto (1a) con el compuesto (6c) se lleva a cabo en condiciones de reacción similares a las de la reacción del compuesto (4) con el compuesto (5) de la fórmula de reacción 2 descrita anteriormente.

Fórmula de Reacción 4



en la que R¹, R², Y, T, y A₁ son como se definen anteriormente, R^{3c} y R^{4c} son los mismos que el grupo heterocíclico saturado de anillo de 5 a 10 miembros definido en el R³ y R⁴ anteriores, excepto que tienen al menos una amina

terciaria sustituida con un grupo alcocarbonilo inferior en el grupo heterocíclico, y R^{3d} y R^{4d} son los mismos que el grupo heterocíclico saturado de anillo de 5 a 10 miembros definido en el R^3 y R^4 anteriores, excepto que tienen al menos una amina secundaria en el grupo heterocíclico.

5 La reacción que convierte el compuesto (1c) en el compuesto (1d) es la reacción de hidrólisis (en lo sucesivo esta reacción de hidrólisis se denomina "hidrólisis B"), y la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado o sin disolvente, en presencia de un compuesto ácido o básico.

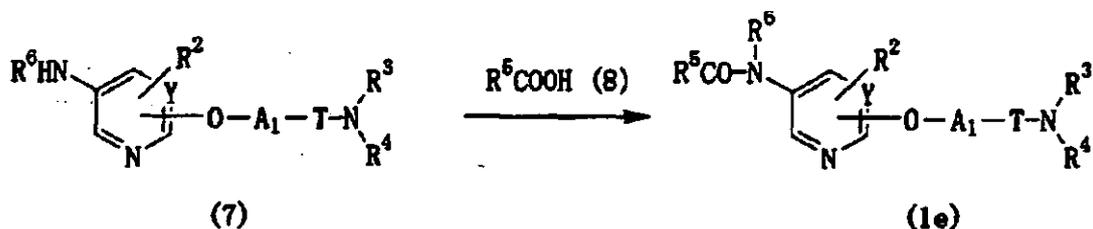
10 Los ejemplos del disolvente usado incluyen agua, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, y terc-butanol, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglimala, y diglimala, ácidos grasos tales como ácido acético y ácido fórmico, ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, y tetracloruro de carbono, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, y triamida del ácido hexametilfosfórico, y una mezcla de los mismos.

15 Los ejemplos del ácido incluyen ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y ácido bromhídrico, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, y ácidos sulfónicos que incluyen ácido p-toluenosulfónico, y ácidos de Lewis tales como tribromuro de boro y tricloruro de boro. Estos ácidos se usan de forma individual o en una mezcla de dos o más.

20 Los ejemplos del compuesto básico incluyen carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, y bicarbonato de potasio, e hidróxidos metálicos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, e hidróxido de litio. Estos compuestos básicos se usan de forma individual o en una mezcla de dos o más.

La reacción de hidrólisis se lleva a cabo favorablemente típicamente de aproximadamente 0 a 200°C, y preferentemente de aproximadamente 0 a 150°C, y está terminada en general en de aproximadamente 10 minutos a 50 horas.

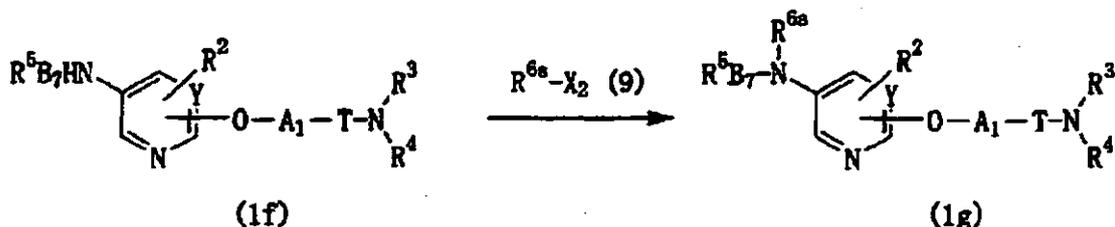
Fórmula de Reacción 5



en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y, T, y A_1 son como se definen anteriormente.

La reacción del compuesto (7) con el compuesto (8) se lleva a cabo en condiciones de reacción similares a aquellas de la reacción del compuesto (5) con el compuesto (5) de la fórmula de reacción 2 descrita anteriormente.

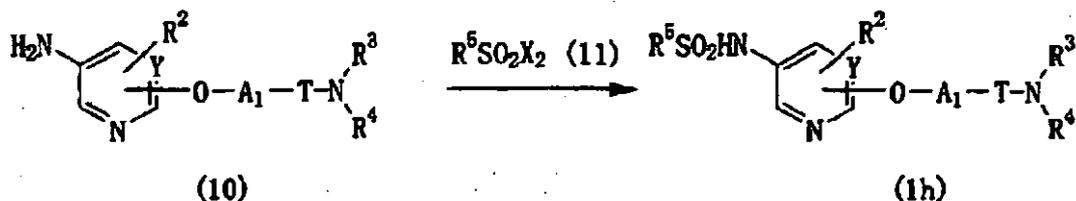
Fórmula de Reacción 6



en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y, T, y A_1 son como se definen anteriormente, y R^{6a} es grupos alquilo inferior-sulfonilo, grupos fenil-alquilo inferior o grupos alquilo inferior que pueden tener grupos alcoxi inferior como sustituyentes. X_2 es un átomo de halógeno, un grupo alcano inferior-sulfonilo tal como un grupo metanosulfonilo, o un grupo arilsulfonilo tal como un grupo p-toluenosulfonilo, y B_7 es B, grupo $-SO_2-$, o un enlace directo.

35 La reacción del compuesto (1f) con el compuesto (9) se lleva a cabo en la misma condición de reacción como aquella para la reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) en la Fórmula de Reacción 1.

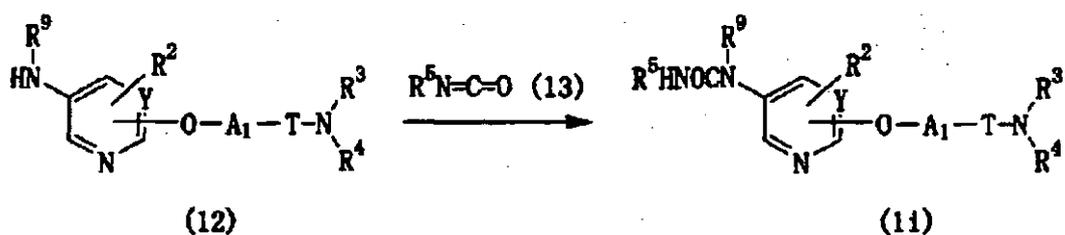
Fórmula de Reacción 7



en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y , T , A_1 y X_2 son como se definen anteriormente.

- 5 La reacción del compuesto (10) con el compuesto (11) se lleva a cabo en condiciones de reacción similares a aquellas de la reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) de la fórmula de reacción 1 descrita anteriormente.

Fórmula de Reacción 8



en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , Y , T , y A_1 son como se definen anteriormente.

- 10 La reacción del compuesto (12) con el compuesto (13) se lleva a cabo típicamente en un disolvente inerte apropiado, o sin disolvente, en presencia o ausencia de un compuesto básico, y preferentemente en ausencia de un compuesto básico.

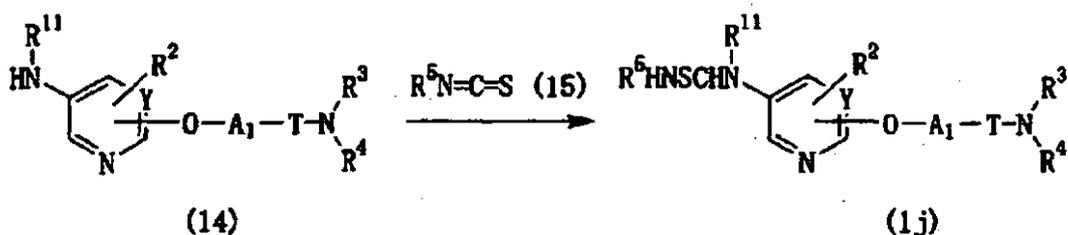
En esta reacción se puede usar cualquiera de los disolventes inertes y los compuestos básicos que se usan en la reacción de haluro de ácido carboxílico con amina (5) mediante el método (d) de la fórmula de reacción (2) para hacer reaccionar el compuesto (4) con el compuesto (5) (reacción que produce un enlace de amida).

- 15 El compuesto (13) se puede usar en una cantidad típicamente al menos de aproximadamente 1 a 5 veces, y preferentemente de aproximadamente 1 a 3 veces del compuesto (12) en una base molar.

La reacción descrita anteriormente se lleva a cabo típicamente de aproximadamente 0 a 200°C, y preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente 150°C, y en general está terminada en de aproximadamente 5 minutos a 50 horas.

- 20 Al sistema de la reacción descrita anteriormente se puede añadir un compuesto de boro tal como complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico.

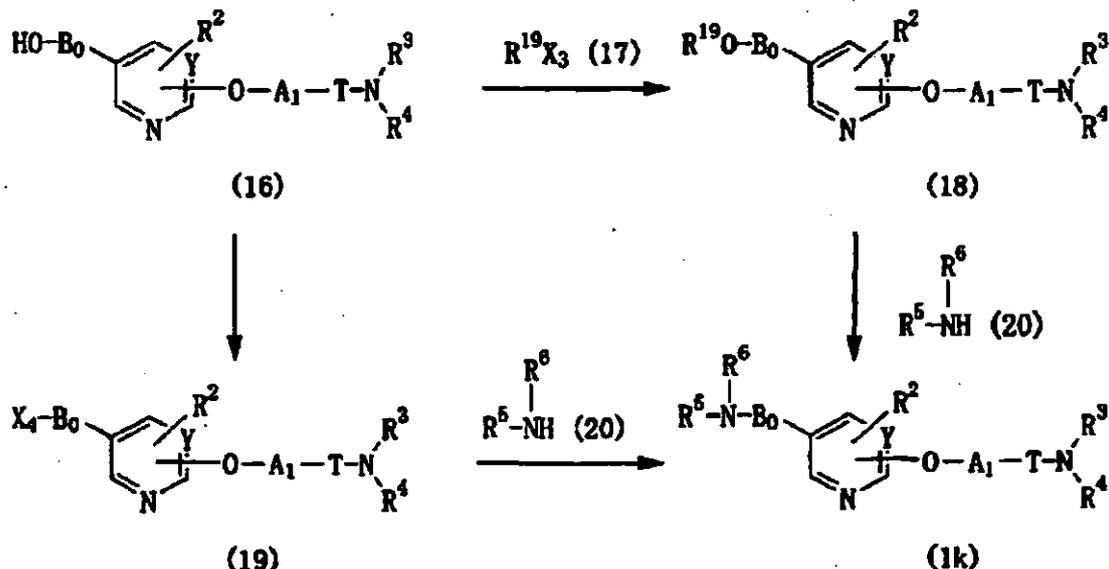
Fórmula de Reacción 9



en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} , Y , T , y A_1 son como se definen anteriormente.

- 25 La reacción del compuesto (14) con el compuesto (15) se lleva a cabo en condiciones de reacción similares a las de la reacción del compuesto (12) con el compuesto (13) de la fórmula de reacción 8 descrita anteriormente.

Fórmula de Reacción 10



en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y , T , y A_1 son como se definen anteriormente, y R^{19} es un grupo alcano inferior-sulfonilo tal como un grupo metanosulfonilo, o un grupo arilsulfonilo tal como un grupo p-toluenosulfonilo, X_3 y X_4 son un átomo de halógeno, y B_0 es un grupo alquilenno inferior.

5

La reacción del compuesto (16) con el compuesto (17) se lleva a cabo en condiciones de reacción similares a las de la reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) de la fórmula de reacción 1 descrita anteriormente.

La reacción que convierte el compuesto (16) en el compuesto (19) se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (16) con un agente halogenante en un disolvente apropiado, o sin disolvente.

10 Los ejemplos del agente halogenante incluyen ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, N,N-dietil-1,2,2-triclorovinilazida, pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, oxiclورو de fósforo, compuestos de haluros de sulfonilo tales como cloruro de tionilo, cloruro de mesilo, y cloruro de tosilo, y una mezcla de tetrabromuro de carbono con trifenilfosfina. El compuesto de haluro de sulfonilo se usa junto con un compuesto básico.

15 Se puede usar cualquiera de los compuestos básicos usados en la reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) de la fórmula de reacción 1.

Los ejemplos del disolvente usado incluyen éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, y éter dietílico, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno, y tetracloruro de carbono, y dimetilformamida, y una mezcla de los mismos.

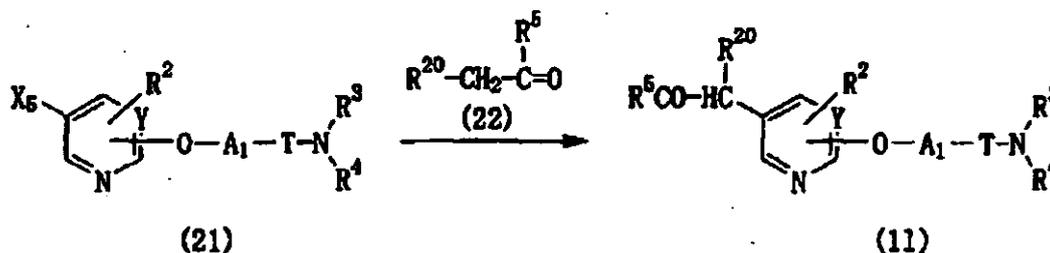
20 Cuando se usa un compuesto de haluro de sulfonilo junto con un compuesto básico tal como un agente halogenante, el compuesto de haluro de sulfonilo se usa apropiadamente en una cantidad típicamente al menos equimolar al compuesto (16), y preferentemente 1 a 2 veces del compuesto (16) en una base molar. El compuesto básico se usa típicamente en una cantidad catalítica del compuesto (16), y preferentemente en una cantidad catalítica hasta una cantidad equimolar al compuesto (16). Cuando se usa otro agente halogenante, tal agente halogenante se usa al menos equimolar al compuesto (16), y típicamente se usa en una cantidad en gran exceso.

25

La reacción descrita anteriormente transcurre favorablemente de forma típica a temperatura ambiente hasta 200°C, y preferentemente a temperatura ambiente hasta 150°C, y en general está terminada en de aproximadamente 1 a 80 horas.

30 La reacción del compuesto (18) con el compuesto (20), y la reacción del compuesto (19) con el compuesto (20), se llevan a cabo en condiciones de reacción similares a aquellas de la reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) de la fórmula de reacción 1 descrita anteriormente.

Fórmula de Reacción 11



en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y , T , y A_1 son como se definen anteriormente, X_5 es un átomo de halógeno, y R^{20} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

- 5 La reacción del compuesto (21) con el compuesto (22) se lleva a cabo en un disolvente apropiado, en presencia de un compuesto básico y un catalizador.

Los ejemplos del disolvente inerte usado incluyen agua, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 2-metoxietanol, monoglima, y diglima, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, y tetracloruro de carbono, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, terc-butanol y etilenglicol, ácidos grasos tales como ácido acético, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de metilo, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, acetonitrilo, piridina, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, y triamida del ácido hexametilfosfórico, y una mezcla de los mismos.

10

Los ejemplos del compuesto básico incluyen carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, y carbonato de cesio, hidróxidos metálicos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de calcio, fosfato de potasio, fosfato de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, sodio, amido de sodio, alcoholatos metálicos tales como metilato de sodio, etilato de sodio, n-butóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, y terc-butóxido de potasio, sales de metales alcalinos de alquilsililamida tales como bis(trimetilsilil)amido de potasio, y bases orgánicas tales como piridina, imidazol, N-etildisopropilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, trimetilamina, dimetilnilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU), y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), y una mezcla de los mismos.

15

20

Los ejemplos del catalizador pueden incluir compuestos de paladio tales como acetato de paladio, bis(tributylestaño)/bis(dibencilidenacetona)paladio, yoduro de cobre/2,2'-bipiridil, bis(dibencilidenacetona)paladio, yoduro de cobre/dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, S-tris(dibencilidenacetona)-dipaladio, S-tris(dibencilidenacetona)dipaladio, acetato de paladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio, compuestos tales como R-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (R-BINAP), S-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (S-BINAP), RAC-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (RAC-BINAP), y 2,2-bis(difenilimidazolidinilideno), compuestos de xanteno tales como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, y boratos tales como tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina, y una mezcla de los mismos.

25

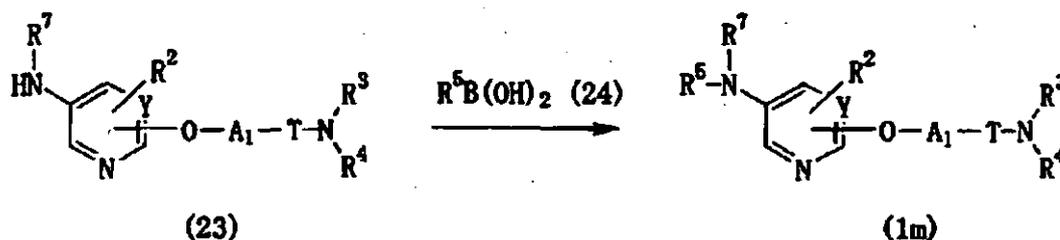
30

El compuesto básico se usa apropiadamente en una cantidad al menos 0,5 veces, y preferentemente 0,5 a 40 veces del compuesto (21) en una base molar. El catalizador se usa apropiadamente en una cantidad catalítica típica basada en el compuesto (21).

- 35 El compuesto (22) se usa apropiadamente en una cantidad al menos 0,5 veces, y preferentemente 0,5 a 3 veces del compuesto (21) en una base molar.

La reacción descrita anteriormente se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente hasta 200°C, preferentemente a temperatura ambiente hasta aproximadamente 150°C, y está terminada en de aproximadamente 0,5 a 20 horas.

Fórmula de Reacción 12



5 en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , Y , T , y A_1 son como se definen anteriormente, y en el compuesto (24), B es un átomo de boro.

La reacción del compuesto (23) con el compuesto (24) se lleva a cabo en un disolvente apropiado, en presencia de un compuesto básico y un catalizador.

10 Los ejemplos del disolvente usado incluyen agua, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno, éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 2-metoxietanol, monoglisma, y diglisma, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, y tetracloruro de carbono, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, terc-butanol y etilenglicol, ácidos grasos tales como ácido acético, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de metilo, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, y triamida del ácido hexametilfosfórico, y una mezcla de los mismos.

15 Los ejemplos del compuesto básico incluyen carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, y carbonato de cesio, hidróxidos metálicos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de calcio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, potasio, sodio, amiduro de sodio, alcoholatos metálicos tales como metilato de sodio, etilato de sodio, n-butóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, y terc-butóxido de potasio, bases orgánicas tales como piridina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, trimetilamina, dimetilaniлина, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU), y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), y una mezcla de los mismos.

Los ejemplos del catalizador incluyen compuestos de paladio tales como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), y compuestos de cobre tales como acetato de cobre (II).

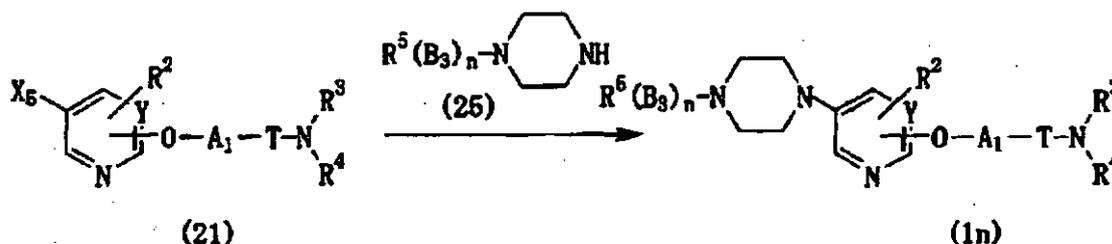
25 El compuesto básico se usa apropiadamente en una cantidad al menos equimolar al compuesto (23), y preferentemente 1 a 5 veces del compuesto (23) en una base molar.

El catalizador se usa apropiadamente en una cantidad 0,001 a 1 vez, y preferentemente 0,01 a 0,5 veces del compuesto (23) en una base molar.

El compuesto (24) se usa apropiadamente en una cantidad al menos equimolar al compuesto (23), y preferentemente 1 a 5 veces del compuesto (23) en una base molar.

30 La reacción descrita anteriormente se lleva a cabo típicamente a -30 hasta 200°C , y preferentemente a 0 hasta 150°C , y está terminada en de aproximadamente 0,5 a 30 horas. Se puede añadir a la reacción un tamiz molecular tal como tamices moleculares 3A (MS-3A) o tamices moleculares 4A (MS-4A), o similar.

Fórmula de Reacción 13



35 en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y , T , A_1 , X_5 , B_3 y n son como se definen anteriormente.

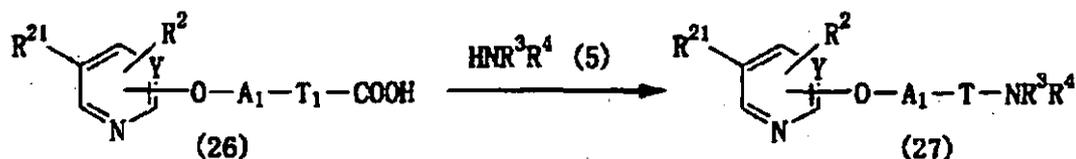
La reacción del compuesto (21) con el compuesto (25) se lleva a cabo en la misma condición de reacción que aquella para la reacción del compuesto (21) con el compuesto (22) en la Fórmula de Reacción 11.

Método de producción para el compuesto material

Los compuestos respectivos usados como materiales de partida en las fórmulas de reacción son todos compuestos conocidos, o se producen fácilmente usando el método según el ejemplo de referencia descrito a continuación, el método mostrado en las fórmulas de reacción anteriores, u otros métodos similares. Las Fórmulas de Reacción 14 a 37 son métodos típicos entre los diversos métodos mencionados anteriormente.

5

Fórmula de Reacción 14

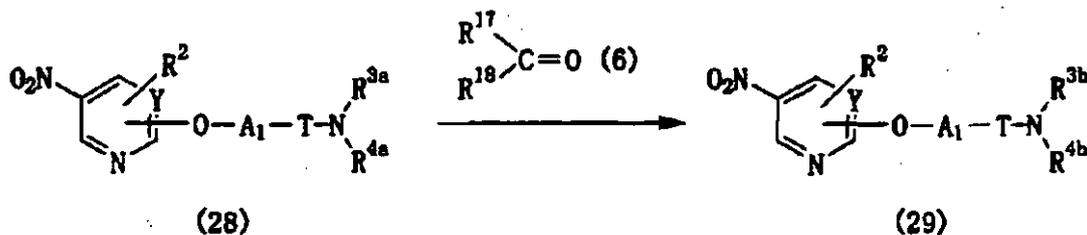


en la que R^2 , Y , A_1 , T_1 , R^3 , y R^4 son como se definen anteriormente, y R^{21} es R^1 , un grupo alcóxicarbonilo, un átomo de halógeno, o un grupo amino que puede tener, como sustituyente, uno o más grupos seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo inferior, grupos alcoxi inferior-carbonilo, y grupos alcanóilo inferior.

10

La reacción del compuesto (26) con el compuesto (5) se lleva a cabo en la misma condición de reacción que aquella para la reacción del compuesto (4) con el compuesto (5) en la Fórmula de Reacción 2.

Fórmula de Reacción 15

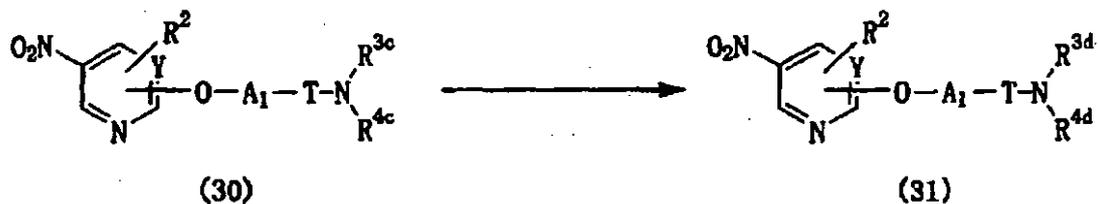


15

en la que R^2 , Y , A_1 , T , R^{3a} , R^{4a} , R^{3b} , R^{4b} , R^{17} y R^{18} son como se definen anteriormente. El carbono del resto alquílico del grupo $R^{17}(R^{18})CH-$ en el compuesto (29) es menor que 6.

La reacción del compuesto (28) con el compuesto (6) se lleva a cabo en la misma condición de reacción que aquella para la reacción del compuesto (1a) con el compuesto (6) en la Fórmula de Reacción 3.

Fórmula de Reacción 16



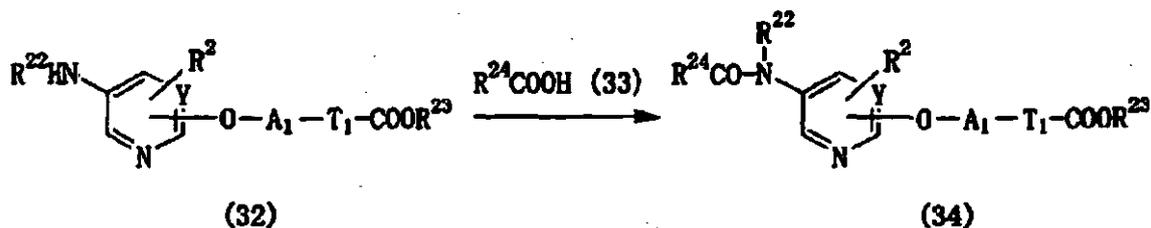
20

en la que R^2 , Y , A_1 , T , R^{3c} , R^{4c} , R^{3d} , y R^{4d} son como se definen anteriormente.

La reacción que convierte el compuesto (30) en el compuesto (31), se puede llevar a cabo en condiciones de reacción similares a aquellas de la reacción que convierte el compuesto (1c) en el compuesto (1d) de la fórmula de reacción 4 descrita anteriormente.

25

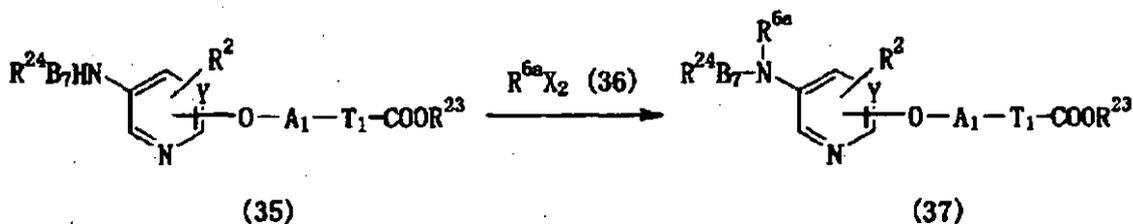
Fórmula de Reacción 17



5 en la que R^2 , Y, A_1 y T_1 son como se definen anteriormente, R^{22} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, R^{23} es un grupo alquilo inferior, R^{24} es R^5 , un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, y R^5 es como se define anteriormente.

La reacción del compuesto (32) con el compuesto (33) se lleva a cabo en la misma condición de reacción que aquella para la reacción del compuesto (1a) con el compuesto (6) en la Fórmula de Reacción 3.

Fórmula de Reacción 18

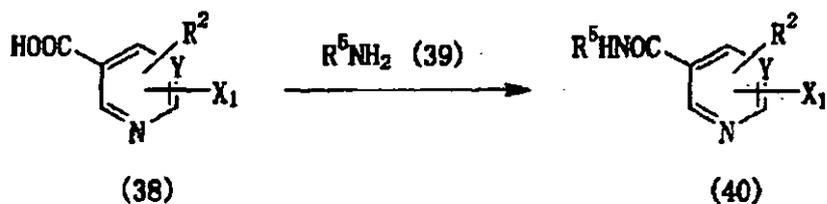


10

en la que R^2 , Y, A_1 , T_1 , R^{23} , R^{24} , B_7 , y X_2 son como se definen anteriormente.

La reacción del compuesto (35) con el compuesto (36), se lleva a cabo en condiciones de reacción similares a aquellas de la reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) de la fórmula de reacción 1 descrita anteriormente.

Fórmula de Reacción 19

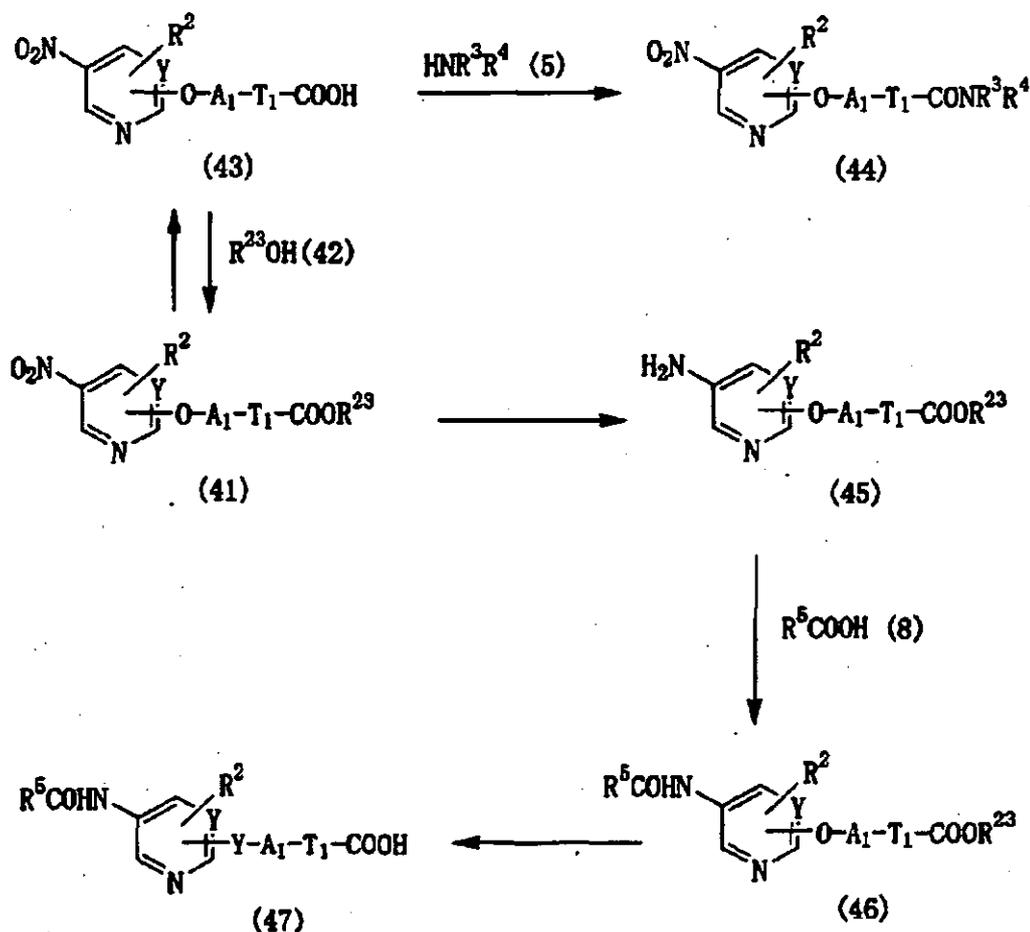


15

en la que R^2 , Y, X_1 y R^5 son como se definen anteriormente.

La reacción del compuesto (38) con el compuesto (39), se lleva a cabo en condiciones de reacción similares a aquellas de la reacción del compuesto (4) con el compuesto (5) de la fórmula de reacción 2 descrita anteriormente.

Fórmula de Reacción 20



en la que R^2 , Y , A_1 , T_1 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^{23} son como se definen anteriormente.

- 5 La reacción que convierte el compuesto (41) en el compuesto (43) se puede llevar a cabo en la condición de reacción similar a aquella de la hidrólisis B como se describe en la fórmula de reacción 4 descrita anteriormente.

10 Para la reacción del compuesto (43) con el compuesto (42) se puede usar cualquiera de las condiciones de reacción para la reacción de esterificación típica. Por ejemplo, la reacción descrita anteriormente se lleva a cabo en presencia de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, y un agente de halogenación tal como cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, o tricloruro de fósforo. El compuesto (42) se usa en gran exceso con respecto al compuesto (43). La reacción descrita anteriormente transcurre favorablemente a típicamente de aproximadamente 0 hasta $150^\circ C$, preferentemente de aproximadamente 50 a $100^\circ C$, y está terminada en general en de aproximadamente 1 a 10 horas.

15 La esterificación descrita anteriormente se puede llevar a cabo usando un agente de condensación, tal como carbodiimida, en presencia de un compuesto básico, tal como dimetilaminopiridina. También se puede usar una condición de reacción típica para generar un enlace de amida, que se usa en la reacción del compuesto (4) con el compuesto (5) en la fórmula de reacción 2.

20 La reacción del compuesto (43) con el compuesto (42) también se puede llevar a cabo en presencia del mismo compuesto básico y el disolvente como se usan en la reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) para la fórmula de reacción 1. La reacción se lleva a cabo a típicamente de aproximadamente 0 a $100^\circ C$, y preferentemente de aproximadamente 0 a $70^\circ C$, y está terminada en general en de aproximadamente 1 a 30 horas.

El compuesto (41) también se puede producir usando un alquilo inferior halogenado, tal como yoduro de metilo, en lugar del compuesto (42) en la condición similar a aquella de la reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) de la fórmula de reacción 1.

- 25 La reacción que convierte el compuesto (41) en el compuesto (45) se puede llevar a cabo, por ejemplo, (1) reduciendo el compuesto (41) con un agente reductor de tipo hidruro catalítico en un disolvente apropiado, o (2)

reduciendo el compuesto (41) con un agente reductor tal como una mezcla de un metal o una sal metálica con un ácido, o una mezcla de un metal o una sal metálica con un hidróxido de metal alcalino, un sulfuro, una sal de amonio o similar, en un disolvente inerte apropiado.

5 Los ejemplos del disolvente que usa el método (1) incluyen agua, ácido acético, alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol, hidrocarburos tales como n-hexano y ciclohexano, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, y éter dimetilico de dietilenglicol, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de metilo, y disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del agente reductor de tipo hidruro catalítico usado incluyen paladio, negro de paladio, paladio sobre carbono, platino sobre carbono, platino, óxido de platino, cromito de cobre, y níquel Raney. Estos agentes reductores se pueden usar individualmente o en una mezcla de dos o más. En general, el agente reductor se puede usar en una cantidad de 0,02 a 1 vez del compuesto (41) en una base en peso. La temperatura de reacción es típicamente de aproximadamente -20 a 150°C, y preferentemente de aproximadamente 0 a 100°C, y la presión de hidrógeno es típicamente 1 a 10 atm. En general, la reacción descrita anteriormente está terminada en de aproximadamente 0,5 a 100 horas. Al sistema de reacción descrito anteriormente se le puede añadir un ácido tal como ácido clorhídrico.

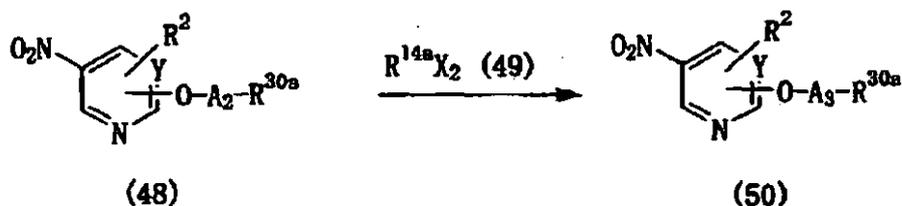
15 El agente reductor que se puede usar al utilizar el método (2) es una mezcla de hierro, cinc, estaño o cloruro estannoso con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico; o una mezcla de hierro, sulfato ferroso, cinc o estaño con un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, un sulfato tal como sulfato de amonio, o una sal de amonio tal como hidróxido de amonio o cloruro de amonio. Los ejemplos de disolvente inerte incluyen agua, ácido acético, alcoholes tales como metanol y etanol, y éteres tales como dioxano, y una mezcla de los mismos. Las condiciones de reacción se pueden seleccionar apropiadamente dependiendo del agente reductor usado. Por ejemplo, cuando se usan como agentes reductores cloruro estannoso y ácido clorhídrico, la reacción se lleva a cabo apropiadamente de forma ventajosa a alrededor de 0 a 150°C, y durante alrededor de 0,5 a 10 horas. El agente reductor descrito anteriormente se usa en una cantidad al menos equimolar igual al compuesto (41), y típicamente 1 a 5 veces del compuesto (41) en una base molar.

25 La reacción del compuesto (45) con el compuesto (8), se lleva a cabo en condiciones de reacción similares a aquellas de la reacción del compuesto (4) con el compuesto (5) de la fórmula de reacción 2 descrita anteriormente.

La reacción que convierte el compuesto (46) en el compuesto (47) se puede llevar a cabo condiciones de reacción similares a las de la hidrólisis B descritas para la fórmula de reacción 3 descrita anteriormente.

30 La reacción del compuesto (43) con el compuesto (5), se lleva a cabo en condiciones de reacción similares a aquellas de la reacción del compuesto (4) con el compuesto (5) de la fórmula de reacción 2 descrita anteriormente.

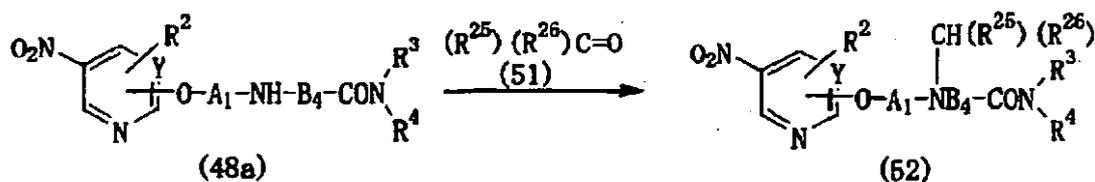
Fórmula de Reacción 21



35 en la que R², Y, y X₂ son como se definen anteriormente, R^{14a} es el mismo que dicho R¹⁴, excepto por un átomo de hidrógeno. R^{30a} es el grupo -T-NR³R⁴ o el grupo -T₁-COOR²³, T, T₁, R³, R⁴ y R²³ son como se definen anteriormente, A₂ es un grupo heterocíclico como se describe en A₁ que puede tener al menos una amina secundaria en el grupo heterocíclico, A₃ es un grupo heterocíclico como se describe en A₁ que puede tener al menos una amina terciaria sustituida con R^{14a} en el grupo heterocíclico.

La reacción del compuesto (48) con el compuesto (49) se lleva a cabo en la misma condición de reacción que aquella para la reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) en la Fórmula de Reacción 1.

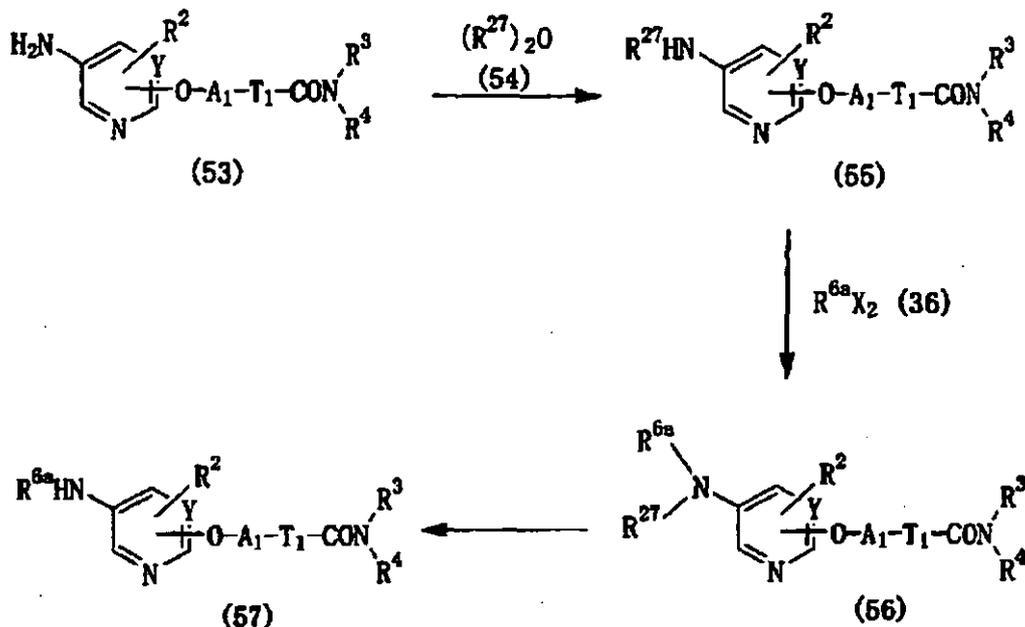
40 Fórmula de Reacción 22



en la que R², Y, A₁, B₄, R³ y R⁴ son como se definen anteriormente, R²⁵ y R²⁶ son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, respectivamente.

La reacción del compuesto (48a) con el compuesto (51) se lleva a cabo en la misma condición de reacción que aquella para la reacción del compuesto (1a) con el compuesto (6) en la Fórmula de Reacción 3.

Fórmula de Reacción 23



- 5 en la que R^2 , Y, A_1 , T_1 , R^3 , R^4 , R^{6a} y X_2 son como se definen anteriormente, y R^{27} es un grupo alcoxi inferior-carbonilo.

La reacción del compuesto (53) con el compuesto (54) se lleva a cabo en la misma condición de reacción que aquella para la reacción del compuesto (4) con el compuesto (5) en la Fórmula de Reacción 2.

- 10 La reacción del compuesto (55) con el compuesto (36), se lleva a cabo en condiciones de reacción similares a aquellas de la reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) de la fórmula de reacción 1 descrita anteriormente.

La reacción que convierte el compuesto (56) en el compuesto (57) se puede llevar a cabo condiciones de reacción similares a aquellas de la hidrólisis B descritas para la fórmula de reacción 3 descrita anteriormente.

Fórmula de Reacción 24



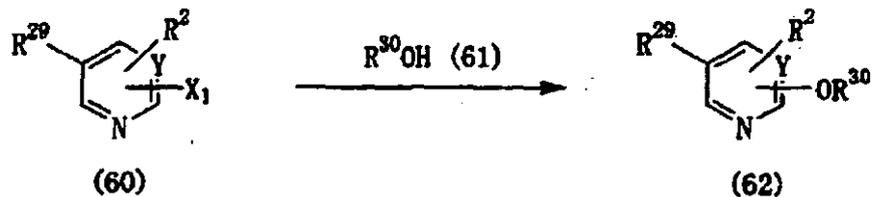
- 15 en la que R^1 , R^2 , Y, A_1 y T_1 son como se definen anteriormente, R^{28} es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior-carbonilo.

El compuesto (59) se produce reduciendo el compuesto (58).

- 20 En la reacción de reducción descrita anteriormente, se usa favorablemente un método reductor que utiliza un agente reductor de tipo hidruro. Los ejemplos del agente reductor usado incluyen hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, borano, diborano, y borohidruro de litio-trimetoxiborano. Estos agentes reductores se usan de forma individual o en mezcla de dos o más. El agente reductor se puede usar en una cantidad típicamente al menos equimolar al compuesto (1f), y preferentemente 1 a 15 veces del compuesto (1f) en una base molar. Esta reacción de reducción se lleva a cabo típicamente en un disolvente apropiado, por ejemplo agua, un alcohol inferior tal como metanol, etanol, o isopropanol, un éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, o diglima, o un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, o tetracloruro de carbono, o una mezcla de los mismos, de
- 25 aproximadamente -60 a $150^\circ C$, preferentemente de alrededor de -30 a $100^\circ C$, en general durante de aproximadamente 10 minutos a 40 horas. En el caso en el que se use como agente reductor hidruro de litio y

aluminio o borano, es preferible usar un disolvente anhidro tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, diglima, o similar.

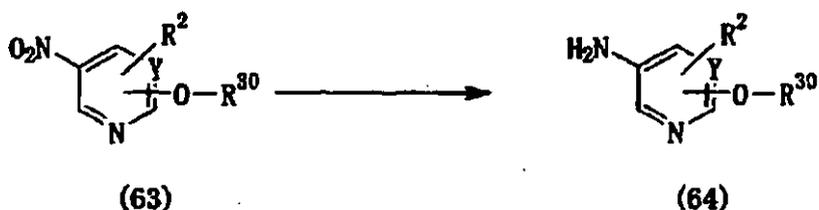
Fórmula de Reacción 25



5 en la que R^2 , Y , y X_1 son como se definen anteriormente, R^{29} es un grupo nitro o un átomo de halógeno, R^{30} es un grupo $-A_1-T-NR^3R^4$ o un grupo $-A_1-T_1-COOR^{23}$, y A_1 , T , T_1 , R^3 , R^4 , y R^{23} son como se definen anteriormente.

La reacción del compuesto (60) con el compuesto (61) se lleva a cabo en la misma condición de reacción que aquella para la reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) en la Fórmula de Reacción 1.

Esquema de Reacción 26

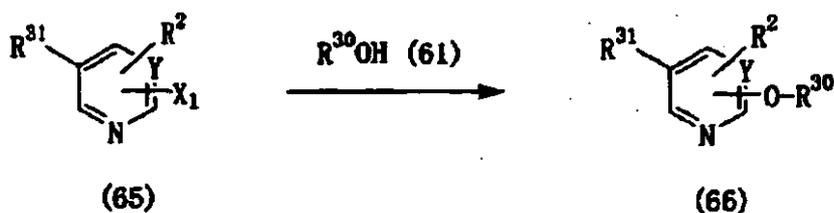


10

en el que R^2 , Y , y R^{30} son como se definen anteriormente.

La reacción que convierte el compuesto (63) en el compuesto (64), se puede llevar a cabo en condiciones de reacción similares a aquellas de la reacción que convierte el compuesto (41) en el compuesto (45) de la fórmula de reacción 20 descrita anteriormente.

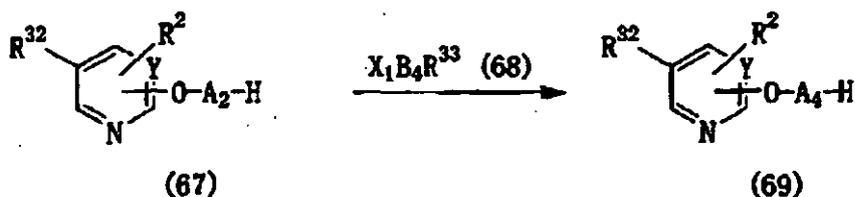
15 Fórmula de Reacción 27



en la que R^2 , Y , X_1 y R^{30} son como se definen anteriormente, R^{31} es R^1 (como se define anteriormente), un grupo nitro o un grupo alcoxi inferior-carbonilo.

20 La reacción del compuesto (65) con el compuesto (61) se lleva a cabo en la misma condición de reacción que aquella para la reacción del compuesto (60) con el compuesto (61) en la Fórmula de Reacción 25.

Fórmula de Reacción 28

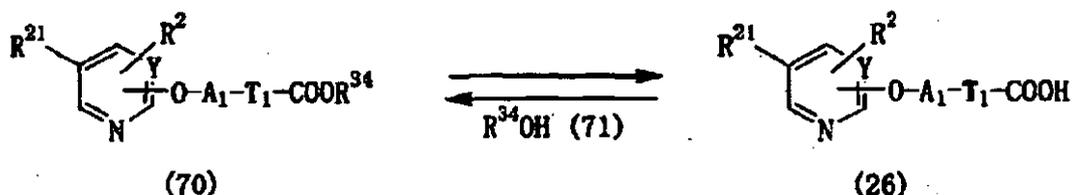


en la que R^2 , A_2 , Y , X_1 y B_4 son como se definen anteriormente, R^{32} es R^1 , un grupo alcoxi inferior-carbonilo o un grupo nitro, R^{33} es $-CONR^3R^4$ o $-COOR^{23}$, R^1 , R^3 , R^4 , y R^{23} son como se definen anteriormente, A_4 es un anillo

heterocíclico como se define en A₁ que tiene al menos una amina terciaria sustituida con un grupo -B₄R³³ en el anillo heterocíclico.

La reacción del compuesto (67) con el compuesto (68) se lleva a cabo en la misma condición de reacción que aquella para la reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) en la Fórmula de Reacción 1.

5 Fórmula de Reacción 29



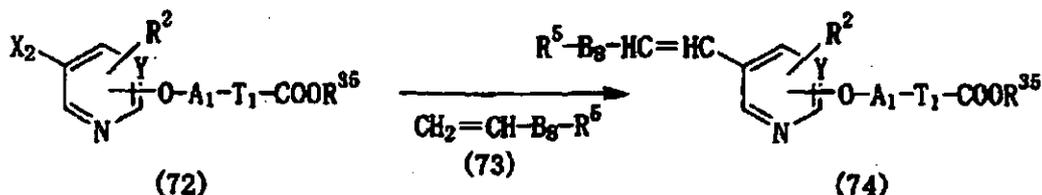
en la que R², Y, A₁, T₁ y R²¹ son como se definen anteriormente, R³⁴ es un grupo alquilo inferior o un grupo fenilalquilo inferior.

10 La reacción que convierte el compuesto (70) en el compuesto (26) se lleva a cabo en la misma condición de reacción que aquella para la hidrólisis B en la descripción de la Fórmula de Reacción 4.

La reacción del compuesto (26) con el compuesto (71), se lleva a cabo en condiciones de reacción similares a aquellas de la reacción del compuesto (43) con el compuesto (42) de la fórmula de reacción 20 descrita anteriormente.

15 El compuesto (70) se puede producir también haciendo reaccionar haluro de alquilo inferior, tal como yoduro de metilo, en lugar de hacer reaccionar el compuesto (71), en la misma condición de reacción que la reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) en la Fórmula de Reacción 1.

Fórmula de Reacción 30



20 en la que R², Y, A₁, T₁, X₂ y R⁵ son como se definen anteriormente, R³⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y B₈ es un grupo alquileno inferior o un enlace directo.

La reacción del compuesto (72) con el compuesto (73) se lleva a cabo en un disolvente inerte apropiado y en presencia de un agente de condensación.

25 Los ejemplos del disolvente inerte usado en la reacción descrita anteriormente incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, monoglisma, y diglisma, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, y tetracloruro de carbono, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, terc-butanol, y etilenglicol, ácidos grasos tales como ácido α-dimetilaminoacético y ácido acético, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de metilo, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidona, piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, y triamida del ácido hexametilfosfórico, y una mezcla de los mismos.

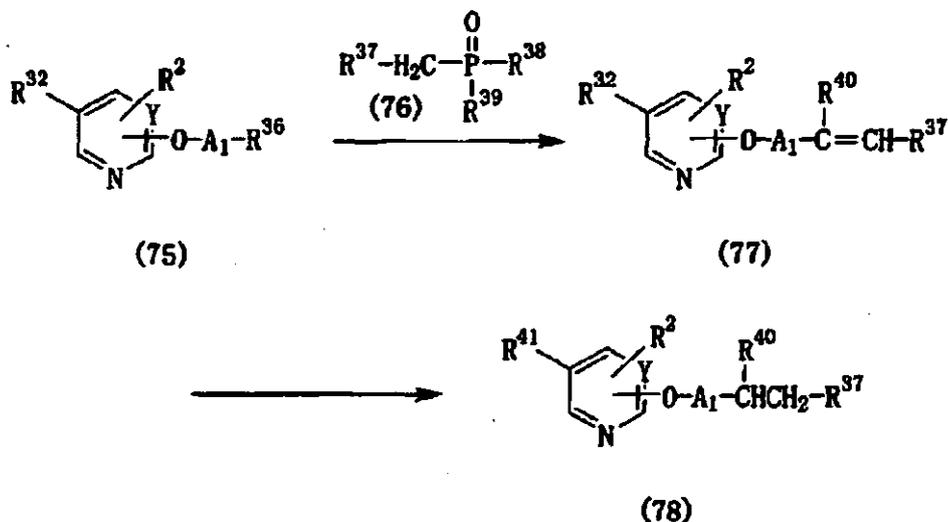
30 Los ejemplos del agente de condensación incluyen complejos de paladio tales como bis(benzonitrilo)dicloropaladio (II).

El agente de condensación se usa apropiadamente en una cantidad típicamente 0,01 a 1 vez, y preferentemente 0,01 a 0,5 veces del compuesto (72) en una base molar.

35 La reacción descrita anteriormente transcurre favorablemente de forma típica a 0 hasta 200°C, y preferentemente de aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente 150°C, y en general está terminada en de aproximadamente 10 minutos a 20 horas.

La reacción descrita anteriormente transcurre ventajosamente añadiendo una sal de metal alcalino de ácido graso, tal como acetato de sodio, al sistema de reacción.

Fórmula de Reacción 31



5 R^2 , R^{32} , Y , y A_1 son como se definen anteriormente, R^{36} es un grupo alcoilo inferior, R^{37} es un grupo alcoxi inferior-carbonilo, R^{38} y R^{39} son cada uno un grupo alcoxi inferior, R^{40} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R^{41} es un grupo amino, un grupo alcoxi inferior-carbonilo o R^1 (como se define anteriormente), y el carbono del resto $\text{C}(\text{R}^{40})=\text{CH}$ y el carbono del resto $\text{CH}(\text{R}^{40})=\text{CH}_2$ son menores que 6.

La reacción del compuesto (75) con el compuesto (76) se lleva a cabo en un disolvente apropiado en presencia de un compuesto básico.

10 Se puede usar cualquiera de los disolventes conocidos que no afectan a la reacción. Los ejemplos de tal disolvente incluyen éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglima, y diglima, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno, hidrocarburos alifáticos tales como n-hexano, heptano, y ciclohexano, aminas tales como piridina y N,N-dimetilanilina, disolventes polares apróticos tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y triamida del ácido hexametilfosfórico, y alcoholes como metanol, etanol, e isopropanol, y una mezcla de los mismos.

15 Los ejemplos del compuesto básico incluyen sodio metálico, potasio metálico, hidruro de sodio, amiduro de sodio, hidróxidos metálicos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de calcio, carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, y bicarbonato de sodio, alcoholatos metálicos tales como metilato de sodio, etilato de sodio, y terc-butóxido de potasio, alquil- y aril-litios o amiduros de litio tales como metil-litio, n-butiril-litio, fenil-litio, y diisopropilamiduro de litio, y bases orgánicas tales como piridina, piperidina, quinolina, trietilamina, diisopropiletilamina, N,N-dimetilanilina. Estos compuestos básicos se usan de forma individual o en
20 mezcla de dos o más. El compuesto básico se usa apropiadamente en una cantidad típicamente 0,1 a 10 veces, y preferentemente 0,5 a 5 veces del compuesto (75) en una base molar.

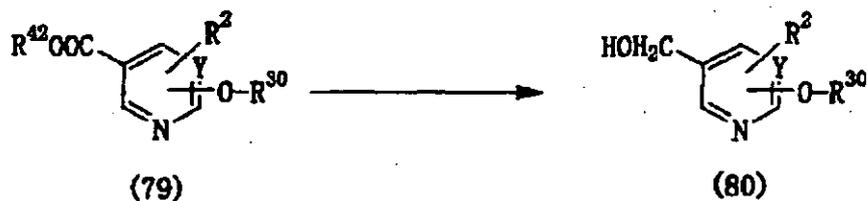
El compuesto (76) se usa apropiadamente en una cantidad típicamente al menos equimolar al compuesto (75), y preferentemente 1 a 5 veces del compuesto (75) en una base molar.

25 La reacción descrita anteriormente se lleva a cabo típicamente a -80 hasta 150°C , y preferentemente de aproximadamente -80 a 120°C , y en general está terminada en de aproximadamente 0,5 a 40 horas.

Quando se usa una base orgánica como el compuesto básico, la reacción transcurre ventajosamente añadiendo una sal de litio, tal como cloruro de litio, al sistema de reacción.

30 La reacción que convierte el compuesto (77) en el compuesto (78), se puede llevar a cabo en condiciones de reacción similares a aquellas de la reacción que convierte el compuesto (41) en el compuesto (45) de la fórmula de reacción 20 descrita anteriormente.

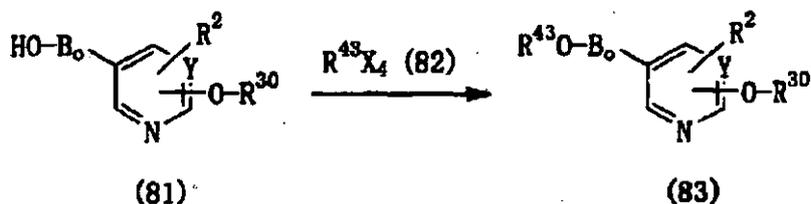
Fórmula de Reacción 32



5 en la que R^2 , R^{30} , e Y son como se definen anteriormente, y R^{42} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior-carbonilo.

La reacción que convierte el compuesto (79) en el compuesto (80), se puede llevar a cabo en la misma condición de reacción como la reacción para convertir el compuesto (58) en el compuesto (59) en la Fórmula de Reacción 24.

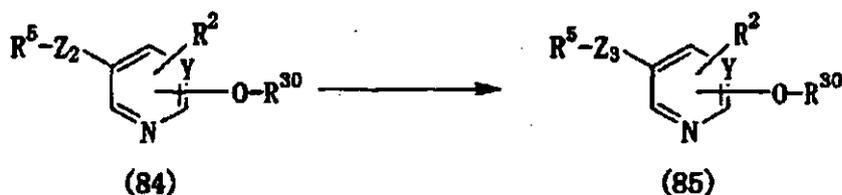
Fórmula de Reacción 33



10 en la que R^2 , B_o , R^{30} , Y y X_4 son como se definen anteriormente. R^{43} es un grupo alcano inferior-sulfonilo tal como un grupo metanosulfonilo, o un grupo arilsulfonilo, tal como un grupo p-tosilo.

La reacción del compuesto (81) con el compuesto (82) se lleva a cabo en la misma condición de reacción que aquella para la reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) en la Fórmula de Reacción 1.

Fórmula de Reacción 34



15 en la que R^2 , R^5 , R^{30} , e Y son como se definen anteriormente, Z_2 es un grupo alquileo inferior, y Z_3 es un grupo alquileo inferior.

La reacción que convierte el compuesto (84) en el compuesto (85) se lleva a cabo en un disolvente apropiado en presencia de un agente reductor de hidrogenación catalítica.

20 Los ejemplos del disolvente usado incluyen agua, ácidos grasos tales como ácido acético, alcoholes tales como metanol, etanol, e isopropanol, hidrocarburos alifáticos tales como n-hexano, hidrocarburos alicíclicos tales como ciclohexano, éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahydrofurano, monoglima, diglima, y 1,4-dioxano, ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, y acetato de butilo, disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetoamida, N-metilpirrolidona, y una mezcla de los mismos.

25 Los ejemplos del agente reductor de tipo hidrógeno catalítico usado incluyen paladio, negro de paladio, paladio sobre carbono, hidróxido de paladio sobre carbono, rodio sobre alúmina, platino, óxido de platino, cromito de cobre, níquel Raney, y acetato de paladio.

El agente reductor de hidrógeno catalítico se usa favorablemente de forma general en una cantidad de 0,01 a 1 vez del compuesto (84) en una base en peso.

30 La temperatura de reacción es típicamente alrededor de -20 a 150°C, y preferentemente de aproximadamente 0 a aproximadamente 100°C. La reacción se lleva a cabo preferentemente a una presión de hidrógeno de típicamente 1

a 10 atm, y está terminada en general en de aproximadamente 0,5 a 20 horas.

Fórmula de Reacción 35



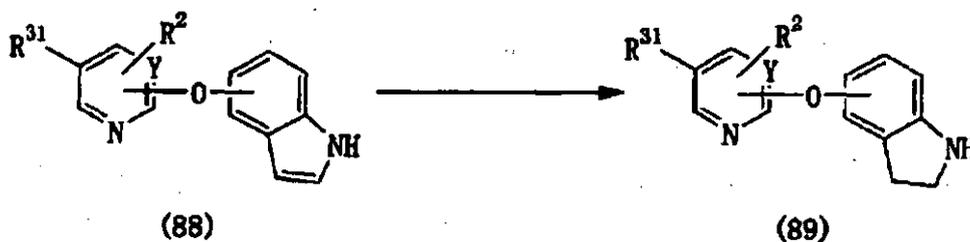
en la que R^1 , R^2 , Y, y A_1 son como se definen anteriormente.

- 5 La reacción que convierte el compuesto (86) en el compuesto (87) se lleva a cabo en un disolvente apropiado en presencia de un agente oxidante.

Los ejemplos del disolvente incluyen agua, ácidos grasos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, y ácido propiónico, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de metilo, alcoholes tales como metanol, etanol, e isopropanol, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, y éter dietílico, cetonas tales acetona y metiletilcetona, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, clorobenceno, y xileno, e hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano, triamida del ácido hexametilfosfórico, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y piridina, y una mezcla de los mismos.

Los ejemplos del agente oxidante incluyen perácidos tales como ácido perfórmico, ácido peracético, ácido pertrifluoroacético, ácido perbenzoico, ácido m-cloroperbenzoico, y ácido o-carboxiperbenzoico, peróxido de hidrógeno, metaperyodato de sodio, ácido dicrómico, dicromatos tales como dicromato de sodio y dicromato potásico, dióxido de manganeso, ácido permangánico, permanganatos tales como permanganato de sodio y permanganato de potasio, sales de plomo tales como tetraacetato de plomo, óxido de plata, un reactivo de Dess-Martin (periyodinano de Dess-Martin), ácido 2-yodoxibenzoico, 1-óxido de 1-hidroxi-1,2-benzyodoxol-3(1H)-ona. El agente oxidante se usa en una cantidad típicamente al menos equimolar al compuesto (86), y preferentemente 1 a 3 veces del compuesto (86) en una base molar.

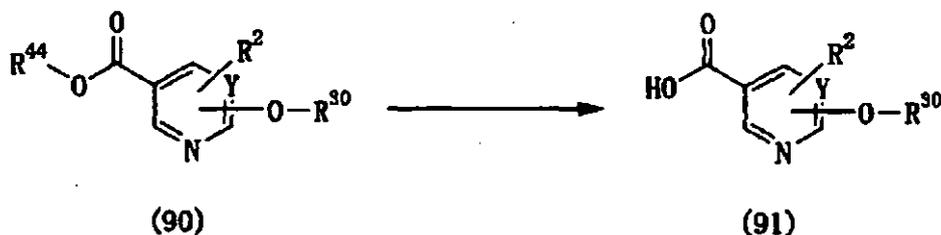
Fórmula de Reacción 36



en la que R^2 , R^{31} e Y son como se definen anteriormente.

La reacción que convierte el compuesto (88) en el compuesto (89), se lleva a cabo en la misma condición de reacción como la reacción para convertir el compuesto (58) en el compuesto (59) en la Fórmula de Reacción 24. Además de los agentes reductores de hidrogenación mencionados en la reacción para convertir el compuesto (58) en el compuesto (59), también es útil como agente reductor de la hidrogenación un complejo tal como borano-piridina, borano-trimetilamina, etc. Además del disolvente mencionado en la reacción para convertir el compuesto (58) en el compuesto (59), el dioxano también es útil como disolvente.

Fórmula de Reacción 37



en la que R^2 , R^{30} , e Y son como se definen anteriormente, y R^{44} es un grupo alquilo inferior.

La reacción que convierte el compuesto (90) en el compuesto (91) se puede llevar a cabo en la condición de reacción similar a aquella de la hidrólisis B como se describe en la fórmula de reacción 4 descrita anteriormente.

Fórmula de Reacción 38



5 en la que R^1 , R^2 , Y, A_1 , y T son como se definen anteriormente.

R^{3e} y R^{4e} son los mismos que el grupo heterocíclico saturado de anillo de 5 a 10 miembros definido en el R^3 y R^4 anteriores, excepto que tienen al menos otro átomo de nitrógeno además del átomo de nitrógeno enlazado a T.

10 R^{3f} y R^{4f} son los mismos que el grupo heterocíclico saturado de anillo de 5 a 10 miembros definido en el R^3 y R^4 anteriores, excepto que tienen al menos un átomo de nitrógeno sustituido con un grupo N-óxido además del átomo de nitrógeno enlazado a T.

La reacción que convierte el compuesto (92) en el compuesto (93) se lleva a cabo en un disolvente apropiado en presencia de un agente oxidante.

15 Los ejemplos del agente oxidante incluyen perácidos tales como ácido per fórmico, ácido peracético, ácido pertrifluoroacético, ácido perbenzoico, ácido m-cloroperbenzoico, y ácido o-carboxiperbenzoico, peróxido de hidrógeno, metaperyodato de sodio, ácido dicrómico, dicromatos tales como dicromato de sodio y dicromato potásico, ácido permangánico, permanganatos tales como permanganato de sodio y permanganato de potasio, y sales de plomo tales como tetraacetato de plomo. Estos agentes oxidantes se usan de forma individual o en una mezcla de dos o más.

20 Los ejemplos del disolvente incluyen agua, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, terc-butanol, y etilenglicol, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglima, y diglima, e hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, y tetracloruro de carbono, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno, y una mezcla de los mismos.

25 El agente oxidante se usa apropiadamente en típicamente al menos una cantidad igual, preferentemente una cantidad de 1 a 3 veces del compuesto (92) en una base molar.

La reacción descrita anteriormente transcurre favorablemente de forma típica a -30 a 200°C , y preferentemente de aproximadamente -10 a 100°C , y en general está terminada en de aproximadamente 0,5 a 30 horas.

30 Cada uno de los compuestos diana obtenidos mediante las fórmulas mostradas anteriormente se puede aislar y purificar separando el producto de reacción bruto de la mezcla de reacción después de enfriar usando un procedimiento de aislamiento tal como filtración, concentración, o extracción, y purificando usando un procedimiento de purificación habitual, tal como cromatografía en columna o recristalización.

Cada material de partida en las fórmulas de reacción 1 a 38 descritas anteriormente puede ser una sal adecuada o un derivado reactivo adecuado. Además, sus compuestos diana pueden formar sales adecuadas. Los ejemplos de tales sales incluyen sales iguales al compuesto heterocíclico (1).

35 Cada material de partida en las fórmulas de reacción 14 a 38 descritas anteriormente puede ser un compuesto conocido o se puede producir fácilmente mediante los métodos conocidos siguientes.

El compuesto representado por la Fórmula General (1) de la presente invención contiene isómeros estéricos, isómeros ópticos, y solvatos (hidratos, etanolatos, etc.).

40 El compuesto representado por la Fórmula General (1) de la presente invención se puede formar fácilmente en una sal de adición de ácidos mediante la acción de un ácido farmacológicamente aceptable, y la presente invención también contiene la sal de adición de ácidos. Los ejemplos de tales ácidos incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, y ácido nítrico, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido benzoico, ácido trifluoroacético, ácido bencenosulfónico, ácido fórmico, ácido toluenosulfónico y láctico, o aminoácidos (por ejemplo, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, etc.); y similares.

45

- Entre los compuestos representados por la Fórmula General (1) de la presente invención, aquellos que tienen un grupo ácido pueden formar fácilmente sales mediante la acción de un compuesto básico farmacológicamente aceptable. Los ejemplos de tales sales incluyen sales metálicas, tales como sales de metal alcalino (por ejemplo, sales de sodio, sales de potasio, etc.) y sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo, sales de calcio, sales de magnesio, etc.); sales de amonio, sales de bases orgánicas (por ejemplo, sales de trimetilamina, sales de trietilamina, sales de piridina, sales de picolina, sales de dicitlohexilamina, sales de N,N'-dibenciletilendiamina, etc.). Los ejemplos de compuestos básicos incluyen hidrato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, etc.
- A continuación, se describirán formulaciones médicas que contienen el compuesto de la presente invención como principio activo.
- Las formulaciones médicas descritas anteriormente, que se obtienen preparando el compuesto de la presente invención formulado en una forma farmacéutica habitual, se preparan usando un diluyente o excipiente usado habitualmente, tal como una carga, un extensor, aglutinante, humectante, agente disgregante, tensioactivo, y lubricante.
- Tales formulaciones médicas se pueden seleccionar de diversas formas según los objetivos terapéuticos, y los ejemplos típicos de tales formulaciones incluyen comprimidos, pastillas, polvos, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (líquidas, suspensiones), y ungüentos.
- Los vehículos que se usan para formar comprimidos se pueden seleccionar ampliamente de los convencionales, cuyos ejemplos incluyen excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, y ácido sílico, aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, una disolución de glucosa, una disolución de almidón, una disolución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato potásico, y polivinilpirrolidona, agentes disgregantes tales como almidón seco, arginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminarano, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácido graso con polioxietilén sorbitán, laurilsulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, almidón, y lactosa, agentes antidisgregantes tales como sacarosa, estearina, manteca de cacao, y aceite hidrogenado, tensioactivos tales como base de amonio cuaternario y laurilsulfato de sodio, agentes humectantes tales como glicerol y almidón, adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita, y silicato coloidal, y lubricantes tales como talco puro, estearato, polvo de ácido bórico, y polietilenglicol.
- Además, los comprimidos se pueden formar en comprimidos recubiertos convencionales, por ejemplo comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con gelatina, comprimidos recubiertos entéricamente, comprimidos revestidos con película, o comprimidos de doble capa o de múltiples capas.
- Los vehículos que se usan para formar pastillas se pueden seleccionar ampliamente de los convencionales, cuyos ejemplos incluyen excipientes tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, caolín, y talco, aglutinantes tales como polvo de goma arábiga, polvo de tragacanto, gelatina, y etanol, y agentes disgregantes tales como laminarano y agar.
- Los vehículos que se usan para formar supositorios se pueden seleccionar ampliamente de los convencionales, cuyos ejemplos incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, y glicéridos semisintéticos.
- Las preparaciones para inyección en formas líquida, en emulsión y en suspensión se esterilizan preferentemente y son isotónicas con la sangre. Los diluyentes que se usan para formar estas preparaciones líquidas, en emulsión y en suspensión se pueden seleccionar ampliamente de los convencionales, cuyos ejemplos incluyen agua, una disolución acuosa de ácido láctico, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, y éster de ácido graso con polioxietilén sorbitán. En este caso, las formulaciones médicas pueden contener cloruro de sodio, glucosa o glicerol suficiente para preparar disoluciones isotónicas. También, se pueden añadir solubilizantes, tampones, analgésicos, y similares convencionales, y, según sea necesario, agentes colorantes, conservantes, especies, sabores, edulcorantes y similares, u otros compuestos farmacéuticos.
- Los diluyentes que se usan para formar pastas, cremas y geles se pueden seleccionar ampliamente de los convencionales en este campo. Sus ejemplos incluyen vaselina blanca, parafina, glicerol, derivados de celulosa, polietilenglicol, silicio, bentonita, y similares.
- Aunque la cantidad del compuesto de la presente invención incluida en la formulación médica no está limitada y se puede seleccionar apropiadamente en un amplio intervalo, típicamente es preferible que la formulación médica contenga el compuesto de la presente invención a 1 a 70% en peso.
- El método para la administración de la formulación médica de la presente invención no está limitado, y la administración se lleva a cabo según las condiciones tales como formas de la formulación médica, edad, sexo, gravedad de la enfermedad y otras condiciones del paciente. Por ejemplo, los comprimidos, pastillas, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas se administran oralmente. Las formulaciones para inyección se administran intravenosamente de forma individual o mezclándolas con un sustituto fluido convencional tal como una

disolución de glucosa o disolución de aminoácido, o, según sea necesario, administradas de forma individual e intramuscularmente, intradérmicamente, subcutáneamente o intraperitonealmente. Los supositorios se administran en el recto.

5 La dosis para la formulación médica mencionada anteriormente se puede seleccionar apropiadamente según el uso, la edad, sexo y gravedad de la enfermedad, y otras condiciones del paciente. Típicamente, el compuesto de Fórmula General (1), que es un ingrediente activo, se administra una vez o en varias veces al día en una cantidad de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal por día, preferentemente 0,001 a 50 mg por kg de peso corporal por día.

10 Puesto que la dosis descrita anteriormente puede variar según diversas condiciones, puede ser suficiente con una dosis más pequeña que en el intervalo descrito anteriormente, o puede ser necesario administrar una dosis más grande que en el intervalo descrito anteriormente.

Las patentes, solicitudes de patentes, y documentos mencionados en la presente solicitud son proporcionados como referencia.

El compuesto de la presente invención tiene un efecto superior suprimiendo la producción de colágeno.

15 Por lo tanto, el compuesto heterocíclico (1) o una sal del mismo funciona adecuadamente como un inhibidor de la producción de colágeno y un inhibidor de la formación de fibrilo. Son eficaces para la profilaxis o tratamiento de enfermedades con fibrogénesis concurrente provocada por la producción en exceso de colágeno, por ejemplo (1) enfermedades orgánicas tales como fibrosis pulmonar repentina e intersticial, neumooniosis, ARDS, fibrosis hepática, fibrosis hepática neonatal, cirrosis hepática, mucoviscidosis y mielofibrosis; (ii) enfermedades dérmicas tales como esclerodermia, elefantiasis, morfea, cicatriz hipertrófica y por lesión, y queloides tras lesión por quemadura; (iii) enfermedades vasculares tales como aterosclerosis y arteriosclerosis; (iv) enfermedades oftálmicas tales como retinopatía diabética, fibroplasia retrolenticular, vascularización que surge junto con trasplante de córnea, glaucoma, vitreorretinopatía proliferativa y cicatriz córnea tras operación; enfermedades renales tales como riñón contraído, nefroesclerosis, fibrosis renal, nefritis intersticial, nefritis por IgA, glomeruloesclerosis, nefritis membranoproliferativa, nefropatía diabética, nefritis intersticial crónica y glomerulonefritis crónica; y (vi) enfermedades en cartílago o hueso, tales como artritis reumática, artritis crónica y osteoartritis. Entre ellas, el compuesto heterocíclico (1) y una sal del mismo de la presente invención es superior inhibiendo la fibrogénesis en las enfermedades orgánicas dadas en el apartado (i) anterior, y se puede usar como prevención o remedio para fibrosis pulmonar, fibrosis hepática y glomeruloesclerosis.

30 El compuesto de la presente invención también tiene un efecto antitumoral superior. Para ejemplos, tal efecto antitumoral se muestra sobre tumores malignos o similares.

Los ejemplos de tumores malignos incluyen tumores sólidos (por ejemplo, carcinoma y sarcoma), linfoma y leucemia.

35 Más específicamente, los ejemplos de tumores malignos incluyen tumores cerebrales de la niñez tales como astroglioma, meduloblastoma maligno, tumor de células germinales, craneofaringioma, y ependimoma; tumores cerebrales de adultos tales como glioma, neuroglioma, meningioma, adenoma de la pituitaria, neurilemoma; cánceres de cabeza y cuello tales como cáncer del seno maxilar, cáncer faríngeo (carcinoma nasofaríngeo, carcinoma mesofaríngeo, carcinoma hipofaríngeo), cáncer laríngeo, cáncer oral, cáncer de labios, cáncer de lengua, y cáncer de parótida; cánceres y tumores torácicos tales como cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer pulmonar no de células pequeñas, timoma, y mesotelioma; cánceres y tumores gastrointestinales tales como cáncer esofágico, cáncer hepático, cáncer hepático primario, cáncer de la vesícula biliar, cáncer del conducto biliar, cáncer de estómago, cáncer de intestino grueso, cáncer colónico, cáncer rectal, cáncer anal, cáncer pancreático, y tumor endocrino pancreático; cánceres y tumores de órganos urinarios tales como cáncer de pene, cáncer de pelvis y uretral renal, cáncer de células renales, tumor testicular, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, tumor de Wilms, y cáncer urotelial; cánceres y tumores ginecológicos tales como cáncer de vulva, cáncer de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, cáncer endometrial, sarcoma uterino, cáncer coriónico, cáncer vaginal, cáncer de mama, cáncer ovárico, y tumor de células germinales ováricas; sarcoma de tejidos blandos de adultos y de la niñez; tumores óseos tales como osteosarcoma y tumor de Ewing; cánceres y tumores de tejidos endocrinos tales como cáncer suprarrenal y cáncer de tiroides; linfoma maligno y leucemia tales como linfoma maligno, linfoma no de Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, tumor plasmacítico, leucemia mielógena aguda, leucemia linfática aguda, linfoma de leucemia de células T del adulto, leucemia mielógena crónica, y leucemia linfática crónica; cánceres y tumores de piel tales como trastornos mieloproliferativos crónicos, melanoma maligno, cáncer de células escamosas, cáncer de células basales, y fungoides por micosis; y focos metastásicos de estos tumores y cánceres.

55 Cuando el compuesto de la presente invención se usa como un agente terapéutico para estas enfermedades, se pueden usar simultánea o continuamente agentes para inhibir la producción de colágeno, agentes para inhibir la fibrosis, agentes antivirales, agentes antiinflamatorios, agentes antitumorales, y otros agentes similares. El compuesto de la presente invención tiene menos efectos secundarios y una excelente seguridad.

Mejor modo de poner en práctica la invención

La presente invención se describe con mayor detalle a continuación haciendo referencia a los ejemplos de referencia, ejemplos, y ejemplos de ensayos farmacéuticos.

Ejemplos

- 5 A continuación se muestran ejemplos de fabricación de compuestos usados en la invención, que son seguidos por los resultados de los Ensayos Farmacológicos de estos compuestos.

Ejemplo de referencia 1

Producción de éster metílico del ácido 6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

- 10 A una disolución de éster metílico del ácido 6-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (11,57 g, 56,38 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (100 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (2,93 g, 73,29 mmoles) con enfriamiento con hielo. Después de que la mezcla se agitó durante 15 minutos, se añadió yodometano (3,86 ml, 62,02 mmoles), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadieron a la mezcla agua y éter dietílico (Et₂O), y después el precipitado resultante se recogió mediante filtración. El precipitado blanco se disolvió en diclorometano (200 ml), y a la disolución se le añadió gota a gota disolución diclorometánica de tribromuro de boro
- 15 (100 ml) mientras se enfriaba en hielo en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y después se paralizó con metanol (MeOH). El disolvente se evaporó a vacío, y se añadió agua al residuo. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (AcOEt). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó a vacío para proporcionar 10,19 g del compuesto del título como un polvo marrón.
- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,88 (3H, s), 3,99 (3H, s), 5,01 (1H, s), 6,72 (1H, dd, *J* = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 6,77 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 7,23 (1H, d, *J* = 1,0 Hz), 7,52 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 0,5 Hz).

Ejemplo de referencia 2

Producción del éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carbonil)-piperazin-1-carboxílico

- 25 A una mezcla de éster etílico del ácido 6-benciloxi-1H-indol-2-carboxílico (10 g, 33,86 mmoles) y yodometano (2,32 ml, 37,10 mmoles) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) y DMF (50 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (1,63 g, 40,75 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después de la adición de agua y AcOEt, la capa orgánica se separó y se lavó con HCl 1 M y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó. Al residuo en etanol (EtOH) (100 ml) se le añadió NaOH 5 M (20,3 ml, 101,5 mmoles), y la mezcla se puso a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 M con enfriamiento con hielo,
- 30 y el precipitado se recogió mediante filtración y se secó. El filtrado se extrajo con AcOEt, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. A una disolución de este residuo y del precipitado en DMF (120 ml) se le añadió éster *terc*-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (7,57 g, 40,63 mmoles), y la mezcla se enfrió hasta 0°C. A la mezcla se le añadió hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (9,7 g, 50,60 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (6,1 g, 39,83 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de la adición de agua y NaHCO₃ acuoso saturado, la mezcla se agitó
- 35 durante 1 hora. El precipitado se recogió mediante filtración y se disolvió en CH₂Cl₂. La disolución se lavó con HCl 1 M y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. A una disolución del residuo en 1,4-dioxano (60 ml) se le añadió una suspensión de paladio al 10%/carbón (Pd/C) (1,2 g) en EtOH (60 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm.) durante 3 horas a 40°C. El catalizador se eliminó por filtración usando celita, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:AcOEt = 1:3, en relación en volumen; en adelante lo mismo) y se cristalizó con Et₂O para proporcionar el compuesto del título (7,23 g) como un polvo blanco.
- 40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 3,50 (9H, t, *J* = 5,3 Hz), 3,71 (3H, s), 3,76 (4H, t, *J* = 5,1 Hz), 5,53 (1H, s), 6,53 (1H, s), 6,69-6,72 (2H, m), 7,43 (1H, d, *J* = 8,2 Hz).

Ejemplo de referencia 3

Producción del éster 1-*terc*-butílico éster 2-etílico del ácido 6-hidroxi-2,3-dihidroindol-1,2-dicarboxílico

- 50 A una suspensión de éster etílico del ácido 6-benciloxi-1H-indol-2-carboxílico (3,0 g, 10 mmoles) en AcOEt (30 ml) se le añadió trietilamina (2,1 ml, 15 mmoles), *N,N*-dimetilaminopiridina (0,12 g, 1,0 mmoles) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,7 g, 12 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con AcOEt, la capa orgánica se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Al residuo en EtOH (40 ml) se le añadió Pd al 10%/C (0,4 g), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm.) durante 6 horas a 50°C. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:AcOEt = 4:1) para proporcionar 2,3 g del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,28 (3H, t, $J = 5,3$ Hz), 1,50 (9H, d, $J = 1,3$ Hz), 3,01 (1H, dd, $J = 16,0$ Hz, 4,5 Hz), 3,43 (1H, dd, $J = 15,7$ Hz, 11,4 Hz), 4,18-4,23 (2H, m), 4,82-4,87 (1H, m), 5,04 (1H, s), 6,44 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,46 (1H, s).

Ejemplo de referencia 4

5 Producción del éster etílico del ácido 6-benciloxi-1-metoximetil-1*H*-indol-2-carboxílico

A una disolución de éster etílico del ácido 6-benciloxi-1*H*-indol-2-carboxílico (3,00 g, 10 mmoles) en DMF (30 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (0,49 g, 12 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después se añadió a la mezcla clorometil metil éter (1,0 ml, 13 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó durante 0,5 horas. Se añadió agua (60 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con AcOEt, la capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (3,45 g) como un aceite marrón pálido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,40 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,27 (3H, s), 4,36 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,14 (2H, s), 5,93 (2H, s), 6,94 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 2,1 Hz), 7,04 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,31-7,43 (5H, m), 7,46-7,49 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,9$ Hz).

Ejemplo de referencia 5

15 Producción del éster etílico del ácido 6-hidroxi-1-metoximetil-1*H*-indol-2-carboxílico

A una disolución de éster etílico del ácido 6-benciloxi-1-metoximetil-1*H*-indol-2-carboxílico (3,45 g, 10 mmoles) en EtOH (35 ml) se le añadió Pd al 10%/C (0,35 g), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm.) durante 2 horas a 50°C. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:AcOEt = 4:1) para proporcionar 2,0 g del compuesto del título como cristales incoloros.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,40 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,30 (3H, s), 4,36 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,85 (1H, s), 5,91 (2H, s), 6,77 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,3 Hz), 6,95 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,30 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 8,6$ Hz).

Ejemplo de referencia 6

Producción del éster etílico del ácido 6-hidroxi-1,3-dimetil-1*H*-indol-2-carboxílico

A una disolución de éster etílico del ácido 6-benciloxi-1,3-dimetil-1*H*-indol-2-carboxílico (547 mg, 1,69 mmoles) en DMF (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (81 mg, 2,03 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos a 0°C, y después se añadió a la mezcla yodometano (116 μl , 1,86 mmoles). Después de que la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora con enfriamiento con hielo, se añadió a la mezcla NH_4Cl acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt:n-hexano = 1:20 hasta 1:4) para proporcionar un polvo blanco (392 mg). Este polvo se disolvió en etanol (8 ml) y dioxano (4 ml), y la mezcla se hidrogenó sobre Pd al 10%/C (40 mg) durante 7 horas a 40°C a presión atmosférica. El catalizador se eliminó mediante filtración, y el filtrado se evaporó a vacío para proporcionar 277 mg del compuesto del título como un polvo blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,42 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,55 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,39 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,82 (1H, s), 6,68-6,73 (2H, m), 7,51 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 0,7 Hz).

Ejemplo de referencia 7

Producción del éster metílico del ácido 5-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

Se disolvieron éster metílico del ácido 5-hidroxi-1*H*-indol-2-carboxílico (0,845 g, 4,42 mmoles) y 2-cloro-5-nitropiridina (0,771 g, 4,86 mmoles) en DMF (5 ml). Se añadió a la disolución carbonato potásico anhidro (0,611 g, 4,42 mmoles), y la disolución resultante se agitó durante 18 horas a 80°C. Se añadió agua (80 ml) a la disolución de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt:n-hexano = 1:3), y después el sólido obtenido se recristalizó en acetato de etilo y n-hexano para producir 0,753 g del compuesto del título como un polvo amarillo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,96 (3H, s), 7,04 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,13 (1H, dd, $J = 9,0$ Hz, 2,2 Hz), 7,23 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,47-7,50 (2H, m), 8,47 (1H, dd, $J = 9,1$ Hz, 2,8 Hz), 8,96 (1H, brs), 9,05 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 7 usando materiales de partida apropiados.

50

Ejemplo de referencia 84-(5-Nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indolRMN ¹H (CDCl₃) δ 6,27-6,30 (1H, m), 6,93-6,96 (1H, m), 7,02 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 7,17-7,27 (2H, m), 7,34-7,38 (1H, m), 8,32 (1H, brs), 8,46 (1H, dd, *J* = 9,1 Hz, 2,8 Hz), 9,06 (1H, d, *J* = 2,8 Hz).**5 Ejemplo de referencia 9**5-(5-Nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indolRMN ¹H (CDCl₃) δ 6,56-6,59 (1H, m), 6,96-7,00 (2H, m), 7,28-7,30 (1H, m), 7,41-7,46 (2H, m), 8,28 (1H, brs), 8,44 (1H, dd, *J* = 9,1 Hz, 2,8 Hz), 9,06 (1H, d, *J* = 2,8 Hz).**Ejemplo de referencia 10**10 6-(1*H*-Indol-4-iloxi)-N-(4-trifluorometilfenil)nicotinamidaRMN ¹H (CDCl₃) δ 6,26-6,28 (1H, m), 6,90-6,94 (1H, m), 6,99 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,13-7,15 (1H, m), 7,18-7,24 (1H, m), 7,29-7,32 (1H, m), 7,60 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,73 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,08 (1H, brs), 8,19 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 8,39 (1H, brs), 8,67 (1H, d, *J* = 2,5 Hz).**Ejemplo de referencia 11**15 Éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carbonil]piperazin-1-carboxílicoRMN ¹H (CDCl₃) δ 1,50 (9H, s), 3,57 (4H, t, *J* = 5,2 Hz), 3,92 (4H, brs), 6,78 (1H, s), 7,03 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 7,08 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,3 Hz), 7,43 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,49 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 8,46 (1H, dd, *J* = 9,1 Hz, 2,6 Hz), 9,04 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 9,41 (1H, brs).**Ejemplo de referencia 12**

20 Éster etílico del ácido [5-(5-bromopiridin-2-iloxi)indol-2-il]acético

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,28 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 4,23 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 4,84 (2H, s), 6,54 (1H, dd, *J* = 3,2 Hz, 0,7 Hz), 6,78 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 0,5 Hz), 6,99 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,3 Hz), 7,14 (1H, d, *J* = 3,2 Hz), 7,21-7,31 (1H, m), 7,37 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,71 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,6 Hz), 8,21 (1H, dd, *J* = 2,6 Hz, 0,5 Hz).**Ejemplo de referencia 13**25 Éster etílico del ácido 6-(1*H*-indol-4-iloxi)nicotínicoRMN ¹H (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 4,37 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 6,28-6,30 (1H, m), 6,90-6,95 (2H, m), 7,14-7,16 (1H, m), 7,19-7,25 (1H, m), 7,30-7,33 (1H, m), 8,25 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 8,34 (1H, brs), 8,85 (1H, d, *J* = 2,5 Hz).**Ejemplo de referencia 14**30 Éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-metil-5-(4-metil-5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carbonil]piperazin-1-carboxílicoRMN ¹H (CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 2,66 (3H, s), 3,50 (4H, brs), 3,76 (4H, brs), 3,86 (3H, s), 6,59 (1H, s), 6,81 (1H, s), 7,07 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,9 Hz), 7,37 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,41 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 8,88 (1H, s).**Ejemplo de referencia 15**Éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-metil-5-(6-metil-5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carbonil]piperazin-1-carboxílico35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 2,76 (3H, s), 3,49-3,53 (4H, m), 3,75-3,80 (4H, m), 3,88 (3H, s), 6,59 (1H, s), 6,72 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,09 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,9 Hz), 7,38 (1H, s), 7,40 (1H, d, *J* = 6,2 Hz), 8,33 (1H, d, *J* = 8,9 Hz).**Ejemplo de referencia 16**Éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-metil-5-(5-nitropirimidin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carbonil]piperazin-1-carboxílico40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 3,50 (4H, brs), 3,74-3,77 (4H, m), 3,87 (3H, s), 6,61 (1H, s), 7,13 (1H, dd, *J* = 2,4 Hz, 8,9 Hz), 7,42-7,45 (2H, m), 9,31 (2H, s).**Ejemplo de referencia 17**Éster metílico del ácido 1-metil-5-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,93 (3H, s), 4,11 (3H, s), 7,03 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,1,5 (1H, dd, $J = 2,2$ Hz, 9,2 Hz), 7,27 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,44-7,47 (2H, m), 8,46 (1H, dd, $J = 2,7$ Hz, 8,9 Hz), 9,03 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

Ejemplo de referencia 18

Éster *tert*-butilico del ácido (S)-3-metil-4-[1-metil-5-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carbonil]piperazin-1-carboxílico

- 5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,31 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,48 (9H, s), 2,88 (1H, brs), 3,05 (1H, brs), 3,28 (1H, t, $J = 11,3$ Hz), 3,84 (3H, s), 3,92 (1H, s), 4,21 (2H, brs), 4,70 (1H, brs), 6,57 (1H, s), 7,02 (1H, dd, $J = 0,5$ Hz, 8,9 Hz), 7,08 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, 8,9 Hz), 7,39-7,43 (2H, m), 8,46 (1H, dd, $J = 2,7$ Hz, 8,9 Hz), 9,03 (1H, dd, $J = 0,5$ Hz, 2,7 Hz).

Ejemplo de referencia 19

Éster etílico del ácido 1-metil-6-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

- 10 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,42 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,04 (3H, s), 4,38 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 6,94 (1H, dd, $J = 2,2$ Hz, 8,6 Hz), 7,05 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,32 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,48 (1H, dd, $J = 2,7$ Hz, 8,9 Hz), 9,05 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

Ejemplo de referencia 20

Éster etílico del ácido 1-metil-7-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

- 15 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,40 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,09 (3H, s), 4,35 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 3,94 (3H, s), 7,01 (1H, dd, $J = 1,1$ Hz, 7,6 Hz), 7,08 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,14 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,35 (1H, s), 7,60 (1H, dd, $J = 0,8$ Hz, 7,8 Hz), 8,51 (1H, dd, $J = 3,0$ Hz, 8,9 Hz), 9,05 (1H, dd, $J = 0,8$ Hz, 3,0 Hz).

Ejemplo de referencia 21

Éster etílico del ácido 1-metil-4-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

- 20 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,36 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,11 (3H, s), 4,34 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 6,96 (1H, dd, $J = 1,4$ Hz, 7,3 Hz), 7,03 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 7,07 (1H, dd, $J = 0,5$ Hz, 8,9 Hz), 7,32-7,43 (2H, m), 8,48 (1H, dd, $J = 2,7$ Hz, 8,9 Hz), 9,03 (1H, dd, $J = 0,8$ Hz, 3,0 Hz).

Ejemplo de referencia 22

Éster etílico del ácido 1,4-dimetil-5-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

- 25 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,43 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,35 (3H, s), 4,09 (3H, s), 4,39 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 7,01 (1H, dd, $J = 0,5$ Hz, 9,2 Hz), 7,07 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 8,46 (1H, dd, $J = 2,7$ Hz, 8,9 Hz), 9,02 (1H, dd, $J = 0,3$ Hz, 2,7 Hz).

Ejemplo de referencia 23

Éster metílico del ácido 1-metil-6-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

- 30 RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,92 (3H, s), 4,05 (3H, s), 6,94 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 7,06 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,32 (1H, s), 7,72 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,49 (1H, dd, $J = 9,1$ Hz, 2,8 Hz), 9,06 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

Ejemplo de referencia 24

Éster etílico del ácido 1-metil-6-(5-nitropirimidin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

- 35 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,42 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,06 (3H, s), 4,39 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,98 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 2,1 Hz), 7,23 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 9,34 (2H, s).

Ejemplo de referencia 25

Éster etílico del ácido 6-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

- 40 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,42 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,42 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,96 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 7,06 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,24-7,26 (2H, m), 7,73 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,49 (1H, dd, $J = 9,1$ Hz, 2,8 Hz), 8,96 (1H, s), 9,05 (1H, d, $J = 2,6$ Hz).

Ejemplo de referencia 26

Éster etílico del ácido 1-metoximetil-6-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,42 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,31 (3H, s), 4,40 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,95 (2H, s), 7,00 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 7,07 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,39 (1H, s), 7,73 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,49 (1H, dd, $J =$

8,9 Hz, 3,0 Hz), 9,05 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

Ejemplo de referencia 27

Éster 1-*terc*-butílico éster 2-etílico del ácido 6-(5-nitropiridin-2-iloxi)-2,3-dihidroindol-1,2-dicarboxílico

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,30 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,48 (9H, s), 3,13 (1H, dd, $J = 17,0$ Hz, 4,8 Hz), 3,53 (1H, dd, $J = 16,2$ Hz, 11,5 Hz), 4,23 (2H, m), 4,90 (1H, d, $J = 10,9$ Hz), 6,74 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,72 (1H, s), 8,46 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, 2,6 Hz), 9,06 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

Ejemplo de referencia 28

Ácido 1-metil-6-(5-[metil(4-trifluorometoxibenzoil)amino]piridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,48 (3H, s), 4,05 (3H, s), 6,87-6,91 (2H, m), 7,09-7,11 (3H, m), 7,36-7,38 (3H, m), 7,46 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 2,8 Hz), 7,68 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

Ejemplo de referencia 29

Éster etílico del ácido 1,3-dimetil-6-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,45 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,60 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,42 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,92 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 7,05 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,48 (1H, dd, $J = 9,1$ Hz, 2,8 Hz), 9,05 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

Ejemplo de referencia 30

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-metil-6-(5-nitropirimidin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carbonil]-piperazin-1-carboxílico

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,49 (9H, s), 3,51 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 3,76 (4H, t, $J = 5,1$ Hz), 3,82 (3H, s), 6,64 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 6,98 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 7,21 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 9,33 (2H, s).

Ejemplo de referencia 31

Éster etílico del ácido 1-metil-6-(4-metil-5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 1,34 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,61 (3H, s), 3,99 (3H, s), 4,33 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,97 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 7,19 (1H, s), 7,31 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,50 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,84 (1H, s).

Ejemplo de referencia 32

25 Producción del éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-metil-6-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carbonil]-piperazin-1-carboxílico

30 A una mezcla de ácido 6-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico (12,27 g, 64,2 mmoles) y éster *terc*-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (14,34 g, 77,0 mmoles) en DMF (80 ml) se le añadieron hidrócloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (18,4 g, 96,0 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (11,6 g, 75,7 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se evaporó a presión reducida, y después se añadieron agua y AcOEt al residuo. La capa orgánica se separó y se lavó con HCl 1M, NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó. A una mezcla del residuo y 2-cloro-5-nitropiridina (10,05 g, 63,4 mmoles) en DMF (80 ml) se le añadió K_2CO_3 (11,92 g, 86,2 mmoles), y la mezcla se agitó toda la noche a la temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a presión reducida, y después se añadieron agua y Et_2O a la mezcla residual. Después de que la mezcla se agitó durante 1 hora, el precipitado se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 23,2 g del compuesto del título como un polvo amarillo.

40 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,49 (9H, s), 3,51 (4H, brs), 3,76 (4H, t, $J = 5,1$ Hz), 3,82 (3H, s), 6,63 (1H, s), 6,94 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 7,05 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,48 (1H, dd, $J = 9,1$ Hz, 2,8 Hz), 9,05 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

Ejemplo de referencia 33

Producción del éster etílico del ácido [4-(5-aminopiridin-2-iloxi)indol-1-il]acético

45 Se disolvió éster etílico del ácido [4-(5-nitropiridin-2-iloxi)indol-1-il]acético (1,49 g, 4,35 mmoles) en THF (15 ml). Se añadió a la disolución Pd al 5%/C (0,15 g), y la disolución resultante se sometió a reducción catalítica durante 18 horas a temperatura ambiente a presión atmosférica. El catalizador se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró para producir 1,43 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,49 (2H, brs), 4,22 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,82 (2H, s), 6,38 (1H, d, $J = 3,3$

Hz), 6,75-6,80 (2H, m), 7,00-7,08 (3H, m), 7,14-7,20 (1H, m), 7,73 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 33 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo de referencia 34

5 2-[4-(5-Aminopiridin-2-iloxi)indol-1-il]-1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)etanona

RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,27-2,42 (4H, m), 3,39-3,66 (8H, m), 4,88 (2H, s), 5,94 (2H, s), 6,38 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 6,71-6,82 (5H, m), 6,99 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,06-7,07 (1H, m), 7,13-7,19 (1H, m), 7,72-7,74 (1H, m).

Ejemplo de referencia 35

2-[5-(5-Aminopiridin-2-iloxi)-2,3-dihidroindol-1-il]-1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)etanona

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,43 (4H, brs), 2,97 (2H, t, $J = 8,2$ Hz), 3,39-3,52 (6H, m), 3,5 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,65 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,82 (2H, s), 5,95 (2H, s), 6,41 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,68 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,73-6,80 (3H, m), 6,85-6,86 (2H, m), 7,04 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 3,1 Hz), 7,69 (1H, d, $J = 3,1$ Hz).

Ejemplo de referencia 36

2-[4-(5-Aminopiridin-2-iloxi)-2,3-dihidroindol-1-il]-1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)etanona

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,42 (4H, brs), 2,85 (2H, t, $J = 8,2$ Hz), 3,42 (2H, s), 3,43 (2H, t, $J = 8,3$ Hz), 3,51-3,55 (4H, m), 3,64 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,86 (2H, s), 5,95 (2H, s), 6,24 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,37 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,70-6,77 (3H, m), 6,85 (1H, s), 7,00-7,08 (2H, m), 7,71 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

Ejemplo de referencia 37

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(5-aminopiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carbonil]piperazin-1-carboxílico

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,49 (9H, s), 3,48 (2H, s), 3,55 (4H, t, $J = 5,8$ Hz), 3,90 (4H, brs), 6,72 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 6,76 (1H, s), 7,03-7,12 (2H, m), 7,33 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 9,19 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 38

[5-(5-Aminopiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-il](4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)metanona

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,47 (4H, brs), 3,45 (4H, s), 3,76 (4H, brs), 3,82 (3H, s), 5,95 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J = 0,6$ Hz), 6,72 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 0,6 Hz), 6,75 (2H, s), 6,86 (1H, s), 7,05 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 2,3$ Hz, 7,32 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,68 (1H, dd, $J = 2,3$ Hz, 0,6 Hz).

Ejemplo de referencia 39

[5-(5-Aminopiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-il](4-bencil-piperazin-1-il)metanona

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,50 (4H, brs), 3,94 (2H, brs), 3,55 (2H, s), 3,77 (4H, brs), 3,82 (3H, s), 6,51 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 6,72 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 0,7 Hz), 7,22-7,39 (7H, m), 7,68 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

Ejemplo de referencia 40

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(5-aminopiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil]piperazin-1-carboxílico

35 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,48 (9H, s), 3,49 (6H, brs), 3,75 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,83 (3H, s), 6,53 (1H, s), 6,73 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,07 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 2,3 Hz), 7,31 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 2,9$ Hz).

Ejemplo de referencia 41

[5-(5-Aminopiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-il][4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il]metanona

40 RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,47 (4H, brs), 3,45 (2H, brs), 3,49 (4H, s), 3,76-3,79 (4H, m), 3,80 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,52 (1H, s), 6,72 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J = 1,1$ Hz, 8,6 Hz), 7,21-7,34 (4H, m), 7,69 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

Ejemplo de referencia 42

[5-(5-Aminopiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-il] [4-(4-di-fluorometoxibencil)piperazin-1-il]metanona

RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,48 (4H, brs), 3,46 (2H, brs), 3,52 (2H, s), 3,77 (4H, brs), 3,82 (3H, s), 6,50 (1H, t, $J = 74$ Hz), 6,52 (1H, s), 6,72 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,05 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,02-7,15 (2H, m), 7,27-7,34 (2H, m), 7,32 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

Ejemplo de referencia 43

5 [6-(5-Aminopiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-il][4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-il]metanona

RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,47 (4H, brs), 3,50 (4H, s), 3,76 (7H, s), 4,35 (2H, q, $J = 8,1$ Hz), 6,55 (1H, s), 6,76 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,88 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz, 2,0 Hz), 6,91 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,07 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,9 Hz), 7,27 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 2,9$ Hz).

Ejemplo de referencia 44

10 [5-(5-Aminopiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-il][4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-il]metanona

RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,47 (4H, brs), 3,45 (2H, s), 3,50 (2H, s), 3,76 (4H, brs), 3,82 (3H, s), 4,34 (2H, q, $J = 8,2$ Hz), 6,52 (1H, s), 6,72 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,91 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,05 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 3,0 Hz), 7,02-7,10 (1H, m), 7,27 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,29-7,37 (2H, m), 7,68 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

Ejemplo de referencia 45

15 Éster *terc*-butílico del ácido 4-[6-(5-aminopiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil]-piperazin-1-carboxílico

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,49 (9H, s), 3,50 (4H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,75 (4H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,77 (3H, s), 3,67-3,88 (2H, m), 6,57 (1H, s), 6,77 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,90 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 7,05 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,08 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 3,0 Hz), 7,56 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

Ejemplo de referencia 46

20 Éster etílico del ácido 6-(5-aminopiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 1,33 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,32 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,12 (2H, s), 6,76-6,79 (2H, m), 6,90 (1H, s), 7,07-7,12 (2H, m), 7,56-7,61 (2H, m), 11,68 (1H, s).

Ejemplo de referencia 47

Éster etílico del ácido 6-(5-aminopiridin-2-iloxi)-1-metoximetil-1*H*-indol-2-carboxílico

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,41 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,28 (3H, s), 3,52 (2H, s), 4,37 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,90 (2H, s), 6,81 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,95 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 7,10 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 3,0 Hz), 7,25 (1H, dd, $J = 10,8$ Hz, 1,9 Hz), 7,33 (1H, d, $J = 1,0$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

Ejemplo de referencia 48

Éster etílico del ácido 6-(5-aminopirimidin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,41 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,50 (2H, s), 4,03 (3H, s), 4,37 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,96 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 2,0 Hz), 7,19 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,29 (1H, s), 7,66 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,08 (2H, s).

Ejemplo de referencia 49

Éster 1-*terc*-butílico éster 2-etílico del ácido 6-(5-aminopiridin-2-iloxi)indol-1,2-dicarboxílico

35 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,39 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,59 (9H, s), 3,53 (2H, brs), 4,36 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,81 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,02 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,3 Hz), 7,08-7,12 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,75 (2H, dd, $J = 10,7$ Hz, 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 50

Éster etílico del ácido 6-(5-amino-4-metilpiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,39-1,42 (3H, m), 2,20 (3H, s), 3,45 (2H, brs), 3,99 (3H, s), 4,34-4,38 (2H, m), 6,70 (1H, s), 6,89 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 2,1 Hz), 7,04 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,27-7,27 (1H, m), 7,61 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,67 (1H, s).

40 **Ejemplo de referencia 51**

Producción del éster metílico del ácido 5-[5-(3,4-diclorobenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carboxílico

Se disolvió éster metílico del ácido 5-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico (0,750 g, 2,39 mmoles) en THF (20 ml). Se añadió a la disolución Pd al 5%/C (0,10 g), y la mezcla resultante se sometió a reducción catalítica durante 2 horas a temperatura ambiente a presión atmosférica. El catalizador se eliminó mediante filtración, y el filtrado se

concentró para producir de un aceite amarillo pálido (0,677 g). Este producto se disolvió en THF (30 ml). Se añadieron a la disolución trietilamina (0,333 ml, 2,39 mmoles), y subsiguientemente 3,4-cloruro de diclorobenzoilo (0,501 g, 2,39 mmoles), y la disolución resultante se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se añadió agua (30 ml) a la disolución de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Después la capa orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se recrystalizó en acetato de etilo para producir 1,00 g del compuesto del título como un polvo blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,89 (3H, s), 7,02 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,07 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,3 Hz), 7,15 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 7,39 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 7,48 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,95 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 8,16 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,7 Hz), 8,22 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,45 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 10,52 (1H, s), 12,00 (1H, brs).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 51 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo de referencia 52

Éster *terc*-butílico del ácido 4-{1-metil-5-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carbonil}piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 3,49 (4H, brs), 3,76-3,73 (4H, m), 3,84 (3H, s), 6,56 (1H, s), 6,93 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,11 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,2 Hz), 7,39-7,36 (1H, m), 7,75 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,99 (3H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,17 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,7 Hz), 8,25 (1H, d, *J* = 2,2 Hz).

Ejemplo de referencia 53

Éster *terc*-butílico del ácido 4-{5-[5-(3,4-diclorobenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil}piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 3,49 (4H, brs), 3,74 (4H, brs), 3,82 (3H, d, *J* = 1,4 Hz), 6,88 (1H, dd, *J* = 1,6 Hz, 8,9 Hz), 7,09 (1H, dd, *J* = 1,6 Hz, 8,6 Hz), 7,34-7,37 (2H, m), 7,53 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,6 Hz), 7,70 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,4 Hz), 7,98 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 8,10 (2H, dd, *J* = 1,9 Hz, 8,9 Hz), 8,23 (1H, d, *J* = 2,7 Hz).

Ejemplo de referencia 54

Éster *terc*-butílico del ácido 4-{1-metil-5-[4-metil-5-(4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carbonil}piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 2,78 (3H, s), 3,50 (4H, brs), 3,75 (4H, brs), 3,83 (3H, s), 6,55 (1H, s), 6,77 (1H, s), 7,10 (1H, dd, *J* = 1,1 Hz, 8,9 Hz), 7,35-7,38 (2H, m), 7,71 (1H, s), 7,76 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,02 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,25 (1H, s).

Ejemplo de referencia 55

Éster *terc*-butílico del ácido 4-{1-metil-5-[6-metil-5-(4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carbonil}piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 2,49 (3H, s), 3,50 (4H, brs), 3,75 (4H, brs), 3,83 (3H, s), 6,54 (1H, s), 6,57 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,34 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,36 (1H, s), 7,77 (3H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,90-7,96 (1H, m), 8,02 (2H, d, *J* = 8,1 Hz).

Ejemplo de referencia 56

Éster *terc*-butílico del ácido 4-{5-[5-(3,4-diclorobenzoilamino)-4-metilpiridin-2-iloxi]-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil}piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 2,26 (3H, s), 3,49-3,52 (4H, m), 3,73-3,77 (4H, m), 3,83 (3H, s), 6,55 (1H, s), 6,76 (1H, s), 7,10 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,9 Hz), 7,35 (1H, d, *J* = 3,5 Hz), 7,37 (1H, d, *J* = 3,5 Hz), 7,58 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,59 (1H, s), 7,73 (1H, dd, *J* = 1,9 Hz, 8,4 Hz), 8,01 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 8,12 (1H, s).

Ejemplo de referencia 57

Éster *terc*-butílico del ácido 4-{5-[5-(3,4-diclorobenzoilamino)-6-metilpiridin-2-iloxi]-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil}piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 2,84 (3H, s), 3,49-3,52 (4H, m), 3,74-3,76 (4H, m), 3,79 (3H, s), 6,49-6,52 (2H, m), 7,10 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,9 Hz), 7,30-7,34 (2H, m), 7,57 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,74 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,75 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,4 Hz), 7,98 (1H, s), 8,04 (1H, d, *J* = 2,2 Hz).

Ejemplo de referencia 58

Éster *terc*-butílico del ácido 4-{1-metil-5-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)pirimidin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-

carbonil)piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 3,49 (4H, brs), 3,72-3,76 (4H, m), 3,83 (3H, s), 6,58 (1H, s), 7,15 (1H, dd, *J* = 2,4 Hz, 8,9 Hz), 7,39 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,43 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 7,75 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,00 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,11 (1H, s), 8,85 (2H, s).

5 **Ejemplo de referencia 59**

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-[5-(3,4-diclorobenzoilamino)pirimidin-2-iloxi]-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 3,44-3,99 (4H, m), 3,74 (4H, brs), 3,82 (3H, s), 6,57 (1H, s), 7,13 (1H, dd, *J* = 2,4 Hz, 8,9 Hz), 7,37 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,41 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 7,53 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,72 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,4 Hz), 8,00 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 8,37 (1H, s), 8,82 (2H, s).

Ejemplo de referencia 60

Éster metílico del ácido 1-metil-5-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carboxílico

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,92 (3H, s), 4,09 (3H, s), 6,95 (1H, d, *J* = 4,1 Hz), 7,16 (1H, dd, *J* = 2,4 Hz, 8,9 Hz), 7,39-7,43 (3H, m), 7,75 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,92 (1H, s), 7,98 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,19 (1H, dd, *J* = 2,7 Hz, 8,9 Hz), 8,24 (1H, d, *J* = 1,9 Hz).

Ejemplo de referencia 61

Éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-metil-4-{1-metil-5-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)-piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,29 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,48 (9H, s), 2,86 (1H, brs), 3,04 (1H, brs), 3,21-3,30 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,92 (1H, d, *J* = 12,2 Hz), 4,20 (2H, brs), 4,69 (1H, brs), 6,52 (1H, s), 6,90 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,09 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,9 Hz), 7,34-7,37 (2H, m), 7,73 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,98 (2H, d, *J* = 7,8 Hz), 8,12-8,16 (2H, m), 8,25 (1H, d, *J* = 2,4 Hz).

Ejemplo de referencia 62

Éster etílico del ácido 1-metil-6-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carboxílico

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,41 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 4,03 (3H, s), 4,37 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 6,94 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,4 Hz), 7,00 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,15 (1H, d, *J* = 1,9 Hz), 7,30 (1H, d, *J* = 0,8 Hz), 7,66 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,77 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,83 (1H, s), 7,99 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,22 (1H, dd, *J* = 2,7 Hz, 8,4 Hz), 8,27 (2H, d, *J* = 2,7 Hz).

Ejemplo de referencia 63

Éster etílico del ácido 1-metil-7-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carboxílico

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,40 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 4,16 (3H, s), 4,35 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 6,97-7,01 (2H, m), 7,11 (1H, t, *J* = 7,8 Hz), 7,33 (1H, s), 7,53 (1H, dd, *J* = 1,1 Hz, 7,8 Hz), 7,77 (3H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,99 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,25-8,28 (2H, m).

Ejemplo de referencia 64

Éster etílico del ácido 1-metil-4-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carboxílico

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,36 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 4,09 (3H, s), 4,33 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 6,89 (1H, dd, *J* = 1,1 Hz, 7,6 Hz), 7,00 (2H, d, *J* = 9,7 Hz), 7,12 (1H, d, *J* = 0,8 Hz), 7,23-7,37 (2H, m), 7,74 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,92 (1H, s), 7,97 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,20-8,25 (2H, m).

Ejemplo de referencia 65

Éster etílico del ácido 1,4-dimetil-5-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carboxílico

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,43 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 2,38 (3H, s), 4,08 (3H, s), 4,39 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 6,91 (1H, dd, *J* = 1,6 Hz, 7,8 Hz), 7,11 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,26 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,34 (1H, s), 7,76 (3H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,99 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,17-8,21 (2H, m).

Ejemplo de referencia 66

Éster etílico del ácido 1-metil-6-[5-(4-trifluorometoxibenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carboxílico

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,41 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 4,02 (3H, s), 4,37 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 6,94 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz),

6,99 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,26-7,35 (3H, m), 7,66 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,93 (2H, dd, $J = 6,6$ Hz, 2,0 Hz), 8,20-8,26 (2H, m).

Ejemplo de referencia 67

Éster etílico del ácido 6-[5-(2-cloro-4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

- 5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,41 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,03 (3H, s), 4,37 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,94 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 7,00 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,26-7,31 (1H, m), 7,67 (2H, dd, $J = 8,2$, 2,3 Hz), 7,75 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,89 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,22-8,27 (2H, m).

Ejemplo de referencia 68

Éster metílico del ácido 6-[5-(3,4-diclorobenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

- 10 RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,91 (3H, s), 4,03 (3H, s), 6,94 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 2,1 Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 0,5$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,71 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 1,9 Hz), 7,82 (1H, brs), 7,98 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,20 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, 2,8 Hz), 8,26 (1H, d, $J = 2,6$ Hz).

Ejemplo de referencia 69

Éster etílico del ácido 1-metil-6-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)pirimidin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carboxílico

- 15 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,42 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,05 (3H, s), 4,38 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,00 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,1 Hz), 7,24 (1H, dd, $J = 1,4$ Hz, 0,7 Hz), 7,32 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,78 (1H, s), 7,79 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,01 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,88 (2H, s).

Ejemplo de referencia 70

Éster etílico del ácido 6-(5-acetilaminopiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

- 20 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,34 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,05 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,32 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 6,88 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 7,00 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,28 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,05 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, 2,6 Hz), 8,29 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 10,07 (1H, s).

Ejemplo de referencia 71

Éster 1-*terc*-butílico éster 2-etílico del ácido 6-[5-(4-nitrobenzoilamino)piridin-2-iloxi]-2,3-dihidroindol-1,2-dicarboxílico

- 25 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,22-1,32 (3H, m), 1,56 (9H, s), 3,10 (1H, dd, $J = 16,3$ Hz, 4,8 Hz), 3,50 (1H, dd, $J = 16,5$ Hz, 10,9 Hz), 4,23 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 4,88 (1H, s), 6,73 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,68 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,05 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,18 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,34 (1H, d, $J = 8,9$ Hz).

Ejemplo de referencia 72

Éster metílico del ácido 6-[5-(2-metoxi-4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

- 30 RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,91 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,13 (3H, s), 6,95 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,99 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 1,9 Hz), 7,16 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,27 (1H, s), 7,29 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 0,8 Hz), 7,67 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,26-8,32 (2H, m), 8,40 (1H, dd, $J = 8,2$ Hz, 0,7 Hz), 9,65 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 73

Éster metílico del ácido 6-[5-(2,4-bistrifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

- 35 RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,91 (3H, s), 4,04 (3H, s), 6,95 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 2,1 Hz), 7,01 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,30 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 7,94 (1H, brs), 7,68 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 8,02 (1H, s), 8,16-8,22 (2H, m).

Ejemplo de referencia 74

Éster *terc*-butílico del ácido 4-{1-metil-6-[5-(2-metil-4-trifluorometilbenzoilamino)-pirimidin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carbonil}piperazin-1-carboxílico

- 40 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,48 (9H, s), 2,52 (3H, s), 3,48 (4H, t, $J = 4,2$ Hz), 3,72 (4H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,77 (3H, s), 6,58 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 6,98 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 7,19 (1H, d, $J = 1,0$ Hz), 7,50 (1H, d, $J = 10,2$ Hz), 7,52 (1H, s), 7,58 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,08 (1H, brs), 8,87 (2H, s).

Ejemplo de referencia 75

- 45 Producción del éster etílico del ácido {4-[5-(3,4-diclorobenzoilamino)piridin-2-iloxi]-indol-1-il}acético

Se disolvió éster etílico del ácido [4-(5-aminopiridin-2-iloxi)indol-1-il]acético (0,715 g, 2,30 mmoles) en THF (10 ml). Se añadieron a la disolución trietilamina (0,320 ml, 2,30 mmoles), después cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (0,481 g, 2,30 mmoles), y la disolución resultante se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) a la disolución de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Después de que la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se recrystalizó en acetato de etilo y n-hexano para producir 0,972 g del compuesto del título como un polvo blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,23 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,84 (2H, s), 6,33-6,35 (1H, m), 6,88-6,96 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz), 7,83 (1H, brs), 7,97 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,15 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 75 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo de referencia 76

Éster etílico del ácido {4-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]indol-1-il}-acético

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,23 (2H, q, J = 7,1 Hz), 9,84 (2H, s), 6,35 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 0,7 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 0,7 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,04 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,75-7,81 (3H, m), 7,99 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,7 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo de referencia 77

Éster *terc*-butílico del ácido 4-{5-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carbonil}piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,43 (9H, s), 3,49 (4H, brs), 3,75 (4H, brs), 6,82 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,16 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,58 (1H, s), 11,66 (1H, s).

Ejemplo de referencia 78

Éster *terc*-butílico del ácido 4-{5-[5-(3,4-diclorobenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carbonil}piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,42 (9H, s), 3,36-3,55 (4H, m), 3,75-3,89 (4H, m), 6,82 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,1 Hz), 8,15 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 2,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,8 Hz), 10,52 (1H, s), 11,68 (1H, s).

Ejemplo de referencia 79

Éster *terc*-butílico del ácido 4-{1-metil-6-[5-(2-metil-4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carbonil}piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 2,56 (3H, s), 3,50 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,75 (4H, t, J = 5,2 Hz), 3,79 (3H, s), 6,59 (1H, s), 6,94 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,9 Hz), 6,98 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,14 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,52-7,63 (5H, m), 8,23-8,25 (2H, m).

Ejemplo de referencia 80

Éster *terc*-butílico del ácido 4-{6-[5-(2-fluoro-4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil}piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,48 (9H, d, J = 2,0 Hz), 3,50 (4H, s), 3,76 (4H, s), 3,80 (3H, d, J = 2,0 Hz), 6,60 (1H, s), 6,96 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,15 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,60-7,64 (2H, m), 8,18 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,28-8,36 (3H, m).

Ejemplo de referencia 81

Éster etílico del ácido 1-metoximetil-6-[5-(4-nitrobenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,29 (3H, s), 4,38 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,92 (2H, s), 7,00 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,9 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,36 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,91 (1H, s), 8,03-8,07 (2H, m), 8,21 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 2,6 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,35 (2H, dt, J = 9,1 Hz, 2,1 Hz).

Ejemplo de referencia 82

Ácido 1-metil-6-{5-[metil(4-metilbenzoil)amino]piridin-2-iloxi}-1*H*-indol-2-carboxílico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2,26 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,95 (3H, s), 6,82 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 6,97 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,09 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,32 (1H, s), 7,66 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,76 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 2,8 Hz), 7,90 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 12,89 (1H, s).

Ejemplo de referencia 83

- 5 Éster *terc*-butilico del ácido 4-(1-metil-6-{5-[metil(4-trifluorometilbenzoil)amino]pirimidin-2-iloxi}-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 1,49 (9H, s), 3,50 (3H, s), 3,51 (4H, s), 3,75 (4H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,79 (3H, s), 6,60 (1H, s), 6,92 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 7,15 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,44 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,57 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,31 (2H, brs).

- 10 **Ejemplo de referencia 84**

Éster *terc*-butilico del ácido 4-(1-metil-6-{5-[metil(tolueno-4-sulfonil)amino]piridin-2-iloxi}-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

- 15 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 1,49 (9H, s), 2,42 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,49-3,52 (4H, m), 3,74-3,78 (4H, m), 3,81 (3H, s), 6,60 (1H, s), 6,87 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,93 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 7,15 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,28 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,49 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,54 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 2,8 Hz), 7,62 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 2,6$ Hz).

Ejemplo de referencia 85

Ácido 6-{5-[(4-difluorometoxibenzoil)metilamino]piridin-2-iloxi}-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

- 20 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 3,48 (3H, s), 4,01 (3H, s), 6,50 (1H, t, $J = 73,2$ Hz), 6,90 (2H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 6,98 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,33-7,37 (3H, m), 7,45 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,6 Hz), 7,68 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 2,6$ Hz).

Ejemplo de referencia 86

Ácido 1,3-dimetil-6-{5-[metil(4-trifluorometilbenzoil)amino]piridin-2-iloxi}-1*H*-indol-2-carboxílico

- 25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2,50 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,87 (3H, s), 6,77 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 1,3 Hz), 6,98 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 1,3$ Hz), 7,51 (2H, d, $J = 6,9$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,68 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,83 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,5 Hz), 7,96 (1H, brs), 13,01 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 87

Producción del éster *terc*-butilico del ácido 4-{5-[5-(3,4-diclorobencenosulfonilamino)piridin-2-iloxi]-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

- 30 Una disolución agitada de éster *terc*-butilico del ácido 4-[5-(5-aminopiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico (4,69 g, 10,4 mmoles) en THF (250 ml) se enfrió con hielo, y después se añadieron cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (3,7 g, 15,1 mmoles) y piridina (1,51 ml, 18,7 mmoles) a la disolución. La mezcla resultante se agitó durante 17 horas mientras se calentaba gradualmente hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla, y la capa acuosa se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con NaHCO $_3$ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH $_2$ Cl $_2$: MeOH = 40:1) para proporcionar 5,26 g del compuesto del título como un polvo amarillo pálido.

- 35 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 1,48 (9H, s), 3,50 (4H, brs), 3,74 (4H, brs), 3,82 (3H, s), 6,53 (1H, s), 6,81 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J = 9,1$ Hz, 2,3 Hz), 7,21 (1H, brs), 7,31 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,49 (2H, d, $J = 1,0$ Hz), 7,51 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 2,8 Hz), 7,70 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,81 (1H, t, $J = 1,2$ Hz).

- 40 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 87 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo de referencia 88

Éster *terc*-butilico del ácido 4-{1-Metil-5-[5-(4-trifluorometilbencenosulfonilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

- 45 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 1,48 (9H, s), 3,50 (4H, brs), 3,74 (4H, brs), 3,82 (3H, s), 6,53 (1H, s), 6,80 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,03 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, 2,1 Hz), 7,27-7,33 (1H, m), 7,31 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,51 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,7 Hz), 7,68 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,69 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,82 (2H, d, $J = 8,1$ Hz).

Ejemplo de referencia 89

Éster *tert*-butílico del ácido 4-{6-[5-(3,4-diclorobencenosulfonilamino)piridin-2-iloxi]-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil}piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 3,50 (4H, brs), 3,74-3,77 (7H, m), 6,59 (1H, d, *J* = 0,7 Hz), 6,86-6,91 (2H, m), 6,99 (1H, s), 7,10 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,52-7,62 (4H, m), 7,75 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,83 (1H, t, *J* = 1,2 Hz).

5 **Ejemplo de referencia 90**

Éster *tert*-butílico del ácido 4-{1-metil-6-[5-(4-trifluorometilbencenosulfonilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carbonil}piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 3,48-3,52 (4H, m), 3,73-3,77 (7H, m), 6,58 (1H, s), 6,85-6,90 (2H, m), 7,10 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,55-7,61 (2H, m), 7,70-7,74 (3H, m), 7,85 (2H, d, *J* = 8,2 Hz).

10 **Ejemplo de referencia 91**

Éster *tert*-butílico del ácido 4-{1-metil-5-[5-(tolueno-4-sulfonilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carbonil}piperazin-1-carboxílico

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 2,39 (3H, s), 3,50 (4H, brs), 3,75 (4H, brs), 3,83 (3H, s), 6,55 (1H, s), 6,80-6,84 (2H, m), 7,04 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,3 Hz), 7,22 (2H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,33-7,36 (2H, m), 7,53-7,60 (3H, m), 7,68 (1H, d, *J* = 2,6 Hz).

Ejemplo de referencia 92

Éster 1-*tert*-butílico éster 2-etílico del ácido 6-(5-metanosulfonilaminopiridin-2-iloxi)indol-1,2-dicarboxílico

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,40 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 1,61 (9H, s), 3,01 (3H, s), 4,38 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 6,33 (1H, brs), 6,98 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,07 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,11 (1H, s), 7,61 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,75 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 7,90 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,04 (1H, d, *J* = 3,0 Hz).

Ejemplo de referencia 93

Éster etílico del ácido 6-[5-(3,4-diclorobencenosulfonilamino)-4-metilpiridin-2-iloxi]-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,41 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 2,26 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,37 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 6,33 (1H, s), 6,78 (1H, s), 6,88 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,0 Hz), 7,12 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,29 (1H, s), 7,56 (2H, d, *J* = 0,7 Hz), 7,66 (2H, t, *J* = 4,3 Hz), 7,86 (1H, d, *J* = 0,7 Hz).

Ejemplo de referencia 94

Producción del éster etílico del ácido 6-(5-acetilaminopiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

30 A una disolución de éster etílico del ácido 6-(5-aminopiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico (2,6 g, 8,6 mmoles) en piridina (13 ml) se le añadió anhídrido acético (2,2 g, 21 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con AcOEt, la capa orgánica se lavó con HCl 2 M, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El residuo se cristalizó con alcohol 2-propílico y se filtró para proporcionar 0,85 g del compuesto del título. El filtrado se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:AcOEt = 1:3) para proporcionar 1,26 g (total de 2,11 g) del compuesto del título como cristales amarillo pálido.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,34 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 2,05 (3H, s), 4,34 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 6,85 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,1 Hz), 7,00 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,08 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,16 (1H, d, *J* = 1,3 Hz), 7,66 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 8,05 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 8,30 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 10,08 (1H, s), 11,81 (1H, s).

Ejemplo de referencia 95

Producción de del ácido 5-[5-(3,9-diclorobenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carboxílico

40 Se disolvió éster metílico del ácido 5-[5-(3,9-diclorobenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carboxílico (1,00 g, 2,19 mmoles) en THF (30 ml). Se añadieron a la disolución hidróxido de sodio 1 M (3,50 ml, 3,50 mmoles) y agua (15 ml), y la disolución resultante se puso a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar con hielo, se añadió ácido clorhídrico 1 M (3,50 ml, 3,50 mmoles) y salmuera (50 ml) a la disolución de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Después de que la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se cristalizó en n-hexano para producir 0,875 g del compuesto del título como un polvo amarillo pálido.

45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,99-7,08 (3H, m), 7,38 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 7,47 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,95 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 8,16 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,7 Hz), 8,22 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,45 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 10,52 (1H, s), 11,83 (1H, s), 13,00 (1H, brs).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 95 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo de referencia 96

Ácido [4-(5-nitropiridin-2-iloxi)indol-1-il]acético

- 5 RMN ¹H (CDCl₃+DMSO-d₆) δ 4,85 (2H, s), 6,29 (1H, d, *J* = 3,3 Hz), 6,92-6,95 (1H, m), 7,01 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 7,10 (1H, d, *J* = 3,3 Hz), 7,25-7,27 (2H, m), 8,45 (1H, dd, *J* = 9,1 Hz, 2,8 Hz), 9,06 (1H, d, *J* = 2,8 Hz).

Ejemplo de referencia 97

Ácido {4-[5-(3,4-diclorobenzoilamino)piridin-2-iloxi]indol-1-il}acético

- 10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 5,03 (2H, s), 6,11 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 6,78 (1H, d, *J* = 6,9 Hz), 7,06 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,11-7,17 (1H, m), 7,25-7,29 (2H, m), 7,83 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,95 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 8,19 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,8 Hz), 8,22 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,45 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 10,55 (1H, s).

Ejemplo de referencia 98

Ácido {4-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]indol-1-il}-acético

- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 5,03 (2H, s), 6,11 (1H, d, *J* = 3,3 Hz), 6,78 (1H, d, *J* = 7,4 Hz), 7,06 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,11-7,17 (1H, m), 7,25-7,29 (2H, m), 7,93 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,16 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,21 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,6 Hz), 8,47 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 10,63 (1H, s).

Ejemplo de referencia 99

Ácido [5-(5-nitropiridin-2-iloxi)-2,3-dihidroindol-1-il]acético

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,10 (2H, t, *J* = 8,3 Hz), 3,62 (2H, t, *J* = 8,3 Hz), 3,92 (2H, s), 6,47 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,87 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,3 Hz), 6,93 (1H, t, *J* = 2,1 Hz), 6,98 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 8,45 (1H, dd, *J* = 9,1 Hz, 2,8 Hz), 9,06 (1H, d, *J* = 2,8 Hz).

Ejemplo de referencia 100

Ácido [4-(5-nitropiridin-2-iloxi)-2,3-dihidroindol-1-il]acético

- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,71 (2H, t, *J* = 8,5 Hz), 3,49 (2H, t, *J* = 8,5 Hz), 3,96 (2H, s), 6,35-6,40 (2H, m), 7,02-7,08 (1H, m), 7,20 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 8,61 (1H, dd, *J* = 9,1 Hz, 3,0 Hz), 9,05 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 12,63 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 101

Ácido 1-metil-5-(5-metilaminopiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,67 (3H, s), 3,43 (2H, brs), 4,02 (3H, s), 6,78 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,03 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,3 Hz), 7,06 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 7,15 (1H, s), 7,22 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,48 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 102

Ácido [5-(5-bromopiridin-2-iloxi)indol-1-il]acético

- 35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 5,03 (2H, s), 6,43 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 6,91 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,3 Hz), 6,95 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,30 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,34-7,47 (2H, m), 7,99 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,6 Hz), 8,23 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 12,60-13,30 (1H, m).

Ejemplo de referencia 103

Ácido 6-{1-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-iloxi}nicotínico

- 40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,34-2,41 (4H, m), 2,66 (2H, t, *J* = 8,2 Hz), 3,40-3,46 (8H, m), 4,05 (2H, s), 5,99 (2H, s), 6,31-6,34 (2H, m), 6,75-6,78 (1H, m), 6,84-6,88 (2H, m), 6,97-7,06 (2H, m), 8,26 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,3 Hz), 8,68 (1H, d, *J* = 2,0 Hz).

Ejemplo de referencia 104

Ácido 1-metil-5-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carboxílico

- RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 4,05 (3H, s), 7,02 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,13 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,9 Hz), 7,20 (1H, s), 7,40 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,61 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,93 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,16 (2H, d, *J* = 8,9 Hz), 8,21 (1H, d, *J* = 2,7 Hz),

8,47 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 10,59 (1H, s), 12,96 (1H, s).

Ejemplo de referencia 105

Ácido 1-metil-6-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carboxílico

5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 3,98 (3H, s), 6,90 (1H, dd, $J = 2,2$ Hz, 8,6 Hz), 7,08 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,36 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,93 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,17 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,23 (1H, dd, $J = 2,7$ Hz, 8,9 Hz), 8,51 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 10,65 (1H, s).

Ejemplo de referencia 106

Ácido 1-metil-7-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carboxílico

10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 4,04 (3H, s), 6,80 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,83 (1H, s), 6,98 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,92 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,24 (1H, dd, $J = 2,7$ Hz, 8,9 Hz), 8,46 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 10,66 (1H, s).

Ejemplo de referencia 107

Ácido 1-metil-4-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carboxílico

15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 4,05 (3H, s), 6,79 (1H, s), 6,87 (1H, Hz), $J = 7,6$ d, Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,35 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,16 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,24 (1H, dd, $J = 2,7$ Hz, 8,9 Hz), 8,47 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 10,63 (1H, s).

Ejemplo de referencia 108

Ácido 1,4-dimetil-5-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carboxílico

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2,27 (3H, s), 4,04 (3H, s), 6,98 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,29 (1H, s), 7,45 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,93 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,14-8,20 (3H, m), 8,41 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 10,59 (1H, s), 12,96 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 109

Ácido 1-metil-6-[5-(4-trifluorometoxibenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carboxílico

25 RMN ^1H (MSO- d_6) δ 3,98 (3H, s), 6,90 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 7,07 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,54 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,10 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,21 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, 2,6 Hz), 8,49 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 10,51 (1H, s).

Ejemplo de referencia 110

Ácido 6-[5-(2-cloro-4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

30 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 3,98 (3H, s), 6,90 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 1,3 Hz), 7,08 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,69 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,87 (2H, s), 8,05 (1H, s), 8,18 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, 2,6 Hz), 8,93 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 10,80 (1H, s), 12,86 (1H, s).

Ejemplo de referencia 111

Ácido 6-[5-(3,4-diclorobenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

35 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 3,98 (3H, s), 6,90 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 2,1 Hz), 7,07 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,95 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 2,1 Hz), 8,20 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, 2,6 Hz), 8,23 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,98 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 10,55 (1H, s), 12,85 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 112

Ácido 1-metil-6-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)pirimidin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carboxílico

40 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 3,99 (3H, s), 6,97 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 7,29 (1H, s), 7,97 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,96 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,19 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,96 (2H, s), 10,80 (1H, s), 13,04 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 113

Ácido 1-metil-6-(5-metilaminopiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2,68 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,67 (1H, s), 6,78 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 1,5 Hz), 6,84 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,07 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, 3,0 Hz), 7,13 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,51 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 8,9$ Hz),

12,78 (1H, s).

Ejemplo de referencia 114

Ácido 6-(5-aminopiridin-2-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 5,20 (1H, s), 6,77 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,89 (1H, d, *J* = 1,0 Hz), 7,07 (1H, s), 7,09 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 1,4 Hz), 7,55-7,56 (2H, m), 11,56 (1H, s).

Ejemplo de referencia 115

Ácido 6-(5-metilaminopiridin-2-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,69 (3H, s), 5,70 (1H, s), 6,77 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,3 Hz), 6,84 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 6,90 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,06 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 7,08 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 3,0 Hz), 7,53 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 7,59 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 11,56 (1H, s).

Ejemplo de referencia 116

Ácido 1-metil-6-(5-metilaminopiridin-2-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,70 (3H, s), 3,96 (3H, s), 5,81 (1H, s), 6,85 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,1 Hz), 7,22 (1H, s), 7,30 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,97 (2H, s), 12,86 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 117

Ácido 1-metoximetil-6-(5-metilaminopiridin-2-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,69 (3H, s), 3,14 (3H, s), 5,87 (2H, s), 6,83 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,2 Hz), 6,86 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,08 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 3,1 Hz), 7,23 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,29 (1H, s), 7,51 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 7,64 (1H, d, *J* = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 118

Ácido 6-[5-(metanosulfonilmetilamino)piridin-2-iloxi]-1H-indol-2-carboxílico

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,00 (3H, s), 3,25 (3H, s), 6,87 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,1 Hz), 7,06 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,12-7,13 (2H, m), 7,67 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,91 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 8,17 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 11,77 (1H, s), 12,94 (1H, s).

Ejemplo de referencia 119

Ácido 6-[5-(2-metoxi-4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,96 (3H, s), 3,98 (3H, s), 6,89 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,06 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,25 (1H, s), 7,35 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,43 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,46 (1H, s), 7,69 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,77 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 8,19 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,8 Hz), 8,45 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 10,42 (1H, s), 12,85 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 120

Ácido 6-[5-(2,4-bistrifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,99 (3H, s), 6,89 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,08 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,21 (1H, s), 7,36 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,68 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 8,02 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 8,15 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,6 Hz), 8,23-8,26 (2H, m), 8,39 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 10,87 (1H, s), 12,87 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 121

Ácido 1-metil-6-(5-metilaminopiridin-2-iloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,66-2,67 (6H, m), 2,84 (1H, dd, *J* = 15,7 Hz, 9,4 Hz), 2,99 (1H, dd, *J* = 15,8 Hz, 9,6 Hz), 3,66 (1H, t, *J* = 9,6 Hz), 5,61 (1H, q, *J* = 4,9 Hz), 5,90 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 5,97 (1H, dd, *J* = 7,6 Hz, 2,0 Hz), 6,71 (1H, d, *J* = 8,6 Hz, 6,79 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,02 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 3,1 Hz), 7,50 (1H, d, *J* = 3,0 Hz).

Ejemplo de referencia 122

Ácido 6-[5-(3,4-diclorobencenosulfonilamino)-4-metilpiridin-2-iloxi]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,08 (3H, s), 3,96 (3H, s), 6,85 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,0 Hz), 6,90 (1H, s), 7,23 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,62 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,67 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,88 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 10,01 (1H, s).

Ejemplo de referencia 123

Ácido 6-(5-*terc*-butoxicarbonilamino-4-metilpiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,45 (9H, s), 2,21 (3H, s), 3,97 (3H, s), 6,84-6,88 (2H, m), 7,23 (1H, d, *J* = 0,7 Hz), 7,33 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,67 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,94 (1H, s), 8,67 (1H, s), 12,86 (1H, brs).

5 Ejemplo de referencia 124

Producción de 1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-[4-(5-nitropiridin-2-iloxi)indol-1-il]etanona

Se disolvió ácido [4-(5-nitropiridin-2-iloxi)indol-1-il]acético (0,210 g, 0,670 mmoles) en una mezcla de THF (10 ml)-DMF (2 ml). Se añadieron a la disolución 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-metilpiperazina (0,148 g, 0,670 mmoles), después hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,129 g, 0,670 mmoles), y la disolución resultante se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente. Se añadió salmuera (50 ml) a la disolución de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Después de que la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se recristalizó en acetato de etilo para producir 0,258 g del compuesto del título como un polvo marrón pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,37 (2H, t, *J* = 4,9 Hz), 2,43 (2H, t, *J* = 4,9 Hz), 3,42 (2H, s), 3,48 (2H, t, *J* = 4,9 Hz), 3,66 (2H, t, *J* = 4,9 Hz), 4,93 (2H, s), 5,95 (2H, s), 6,29-6,30 (1H, m), 6,70-6,77 (2H, m), 6,83 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 6,93 (1H, dd, *J* = 7,0 Hz, 1,3 Hz), 7,00 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 7,06 (1H, d, *J* = 3,3 Hz), 7,19-7,29 (2H, m), 8,44 (1H, dd, *J* = 9,1 Hz, 3,0 Hz), 9,06 (1H, d, *J* = 2,8 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 124 usando materiales de partida apropiados.

20 Ejemplo de referencia 125

1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-[5-(5-nitro-piridin-2-iloxi)-2,3-dihidroindol-1-il]etanona

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,44 (4H, t, *J* = 4,8 Hz), 3,03 (2H, t, *J* = 8,2 Hz), 3,44 (2H, s), 3,49-3,55 (4H, m), 3,65 (2H, t, *J* = 4,8 Hz), 3,88 (2H, s), 5,95 (2H, s), 6,44 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 6,74-6,75 (2H, m), 6,80-6,89 (3H, m), 6,96 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 8,43 (1H, dd, *J* = 9,1 Hz, 2,8 Hz), 9,06 (1H, d, *J* = 2,8 Hz).

25 Ejemplo de referencia 126

1-(9-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-[4-(5-nitro-piridin-2-iloxi)-2,3-dihidroindol-1-il]etanona

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,44 (4H, t, *J* = 4,9 Hz), 2,83 (2H, t, *J* = 8,2 Hz), 3,44 (2H, s), 3,51 (2H, t, *J* = 8,2 Hz), 3,52 (2H, t, *J* = 4,8 Hz), 3,65 (2H, t, *J* = 4,8 Hz), 3,92 (2H, s), 5,95 (2H, s), 6,35 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 6,45 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,74-6,75 (2H, m), 6,85 (1H, s), 6,99 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 7,10-7,16 (1H, m), 8,45 (1H, dd, *J* = 9,1 Hz, 2,8 Hz), 9,07 (1H, d, *J* = 2,8 Hz).

Ejemplo de referencia 127

(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)[1-metil-5-(5-metilaminopiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-il]metanona

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,20 (1H, brs), 2,47 (4H, brs), 2,81 (3H, s), 3,95 (2H, s), 3,76 (9H, brs), 3,81 (3H, s), 5,95 (2H, s), 6,51 (1H, s), 6,75 (2H, s), 6,75 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,86 (1H, s), 6,98 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 3,0 Hz), 7,05 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,3 Hz), 7,28 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,32 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,61 (1H, d, *J* = 3,0 Hz).

Ejemplo de referencia 128

1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-[5-(5-bromo-piridin-2-iloxi)indol-1-il]etanona

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,25-2,50 (4H, m), 3,41 (2H, s), 3,40-3,54 (2H, m), 3,57-3,72 (2H, m), 4,90 (2H, s), 5,95 (2H, s), 6,50-6,55 (1H, m), 6,68-6,79 (3H, m), 6,40-6,96 (1H, m), 6,98 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,3 Hz), 7,12 (1H, d, *J* = 3,2 Hz), 7,22-7,30 (1H, m), 7,36 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,70 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,6 Hz), 8,18-8,23 (1H, m).

Ejemplo de referencias 129

Éster etílico del ácido 6-{1-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-iloxi}nicotínico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 2,41-2,45 (4H, m), 2,82 (2H, t, *J* = 8,2 Hz), 3,41-3,50 (2H, m), 3,43 (2H, s), 3,51-3,55 (2H, m), 3,63-3,66 (2H, m), 3,90 (2H, s), 4,38 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 5,95 (2H, s), 6,33 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 6,47 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 6,73-6,74 (2H, m), 6,85-6,91 (2H, m), 7,08-7,14 (1H, m), 8,25 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 8,84 (1H, d, *J* = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 130

Éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-metil-4-{1-metil-5-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)-piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carbonil}piperazin-1-carboxílico

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,30 (3H, d, *J* = 6,5 Hz), 1,48 (9H, s), 2,88 (1H, brs), 3,05 (1H, brs), 3,27 (1H, brs), 3,82 (3H, s), 3,91 (1H, brs), 4,22 (2H, brs), 4,69 (1H, brs), 6,54 (1H, s), 6,94 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,10 (1H, dd, *J* = 2,4 Hz, 8,9 Hz), 7,36-7,39 (2H, m), 7,76 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,85 (1H, s), 7,99 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,17 (1H, dd, *J* = 2,7 Hz, 8,6 Hz), 8,24 (1H, d, *J* = 2,4 Hz).

Ejemplo de referencia 131

Éster *terc*-butílico del ácido 4-{1-metil-6-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carbonil}piperazin-1-carboxílico

- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 3,50 (4H, brs), 3,76 (4H, t, *J* = 4,9 Hz), 3,80 (3H, s), 6,60 (1H, s), 6,95 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,6 Hz), 6,99 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,15 (1H, d, *J* = 1,9 Hz), 7,62 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,77 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,83 (1H, s), 8,00 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,21 (1H, dd, *J* = 2,7 Hz, 8,9 Hz), 8,27 (1H, d, *J* = 2,4 Hz).

Ejemplo de referencia 132

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[1,4-dimetil-5-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carbonil}piperazin-1-carboxílico

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 2,35 (3H, s), 3,51-3,52 (4H, m), 3,75-3,78 (4H, m), 3,83 (3H, s), 6,62 (1H, s), 6,91 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,06 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,24 (1H, d, *J* = 10,8 Hz), 7,76 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,83 (1H, s), 7,99 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,18 (1H, dd, *J* = 2,7 Hz, 8,6 Hz), 8,22 (1H, d, *J* = 2,2 Hz).

Ejemplo de referencia 133

Éster *terc*-butílico del ácido 4-{1-metil-6-[5-(4-trifluorometoxibenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carbonil}piperazin-1-carboxílico

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 3,51 (4H, d, *J* = 5,3 Hz), 3,75 (4H, t, *J* = 5,1 Hz), 3,79 (3H, s), 6,60 (1H, d, *J* = 0,7 Hz), 6,93-6,99 (2H, m), 7,14 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,33 (2H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,62 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,82 (1H, s), 7,94 (2H, dt, *J* = 9,2 Hz, 2,5 Hz), 8,18-8,26 (2H, m).

Ejemplo de referencia 134

Éster *terc*-butílico del ácido 4-{6-[5-(2-cloro-4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil}piperazin-1-carboxílico

- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 3,39-3,50 (4H, m), 3,76 (4H, t, *J* = 5,1 Hz), 3,80 (3H, s), 6,60 (1H, s), 6,93-7,01 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,61-7,67 (2H, m), 7,75 (1H, s), 7,89 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,92 (1H, s), 8,23 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,6 Hz), 8,27 (1H, d, *J* = 2,6 Hz).

Ejemplo de referencia 135

Éster *terc*-butílico del ácido 4-{6-[5-(3,4-diclorobenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil}piperazin-1-carboxílico

- 35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 3,50 (4H, t, *J* = 4,9 Hz), 3,74 (4H, t, *J* = 5,6 Hz), 3,78 (3H, s), 6,59 (1H, s), 6,68 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 1,9 Hz), 6,95 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,13 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,61 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,71 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,1 Hz), 7,92 (1H, brs), 7,98 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,15 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 8,26 (1H, d, *J* = 2,6 Hz).

Ejemplo de referencia 136

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-metil-6-(5-metilaminopirimidin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carbonil]piperazin-1-carboxílico

- 40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 2,87 (3H, d, *J* = 4,9 Hz), 3,50 (4H, t, *J* = 5,1 Hz), 3,56-3,58 (1H, m), 3,75 (4H, t, *J* = 4,9 Hz), 3,80 (3H, s), 6,59 (1H, d, *J* = 0,7 Hz), 6,97 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,17 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,61 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,96 (2H, s).

Ejemplo de referencia 137

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-metil-6-(5-metilaminopiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carbonil]piperazin-1-carboxílico

- 45 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 2,83 (3H, s), 3,45-3,60 (4H, m), 3,76 (7H, s), 6,57 (1H, s), 6,80 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 6,90 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,00 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 3,2 Hz), 7,04 (1H, d, *J* = 1,9 Hz), 7,56 (1H, d, *J* = 8,6 Hz),

7,64 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

Ejemplo de referencia 138

[1-Metil-6-(5-metilaminopiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-il][4-(4-propoxibencil)piperazin-1-il]metanona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,04 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,74-1,87 (2H, m), 2,47 (4H, s), 2,87 (3H, s), 3,49 (2H, s), 3,53 (1H, s), 3,75 (7H, s), 3,92 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 6,80 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,85-6,91 (3H, m), 6,99-7,04 (2H, m), 7,22 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

Ejemplo de referencia 139

[1-Metoximetil-6-(5-metilaminopiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-il]{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-il}metanona

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,45 (4H, s), 2,79 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,48 (2H, s), 3,76 (5H, s), 4,34 (2H, q, $J = 8,2$ Hz), 5,56 (2H, s), 6,60 (1H, s), 6,77 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,88-6,99 (4H, m), 7,19 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,26 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,56 (1H, t, $J = 7,1$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

Ejemplo de referencia 140

[6-(5-Metilaminopiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-il]{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-il}metanona

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,51 (4H, t, $J = 5,1$ Hz), 2,85 (3H, s), 3,51 (2H, s), 3,57 (1H, s), 3,91 (4H, s), 4,35 (2H, q, $J = 8,1$ Hz), 6,72 (1H, dd, $J = 2,0$ Hz, 1,0 Hz), 6,81 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 0,7 Hz), 6,88-6,95 (3H, m), 7,01 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, 3,0 Hz), 7,07 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,29 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 9,00 (1H, s).

Ejemplo de referencia 141

[6-(5-Aminopiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-il]{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-il}metanona

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,51 (4H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,51 (4H, s), 3,91 (4H, s), 4,35 (2H, q, $J = 8,1$ Hz), 6,72 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,77 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,88-6,93 (3H, m), 7,06-7,10 (2H, m), 7,29 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 9,03 (1H, s).

Ejemplo de referencia 142

[1-Metil-6-(5-metilaminopiridin-2-iloxi)-2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il]{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-il}metanona

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,40 (2H, s), 2,47 (2H, s), 2,70 (3H, s), 2,77 (3H, s), 2,93 (1H, dd, $J = 15,8$ Hz, 9,9 Hz), 3,24 (1H, dd, $J = 15,5$ Hz, 9,9 Hz), 3,48 (2H, s), 4,29 (1H, t, $J = 9,7$ Hz), 4,34 (2H, q, $J = 7,8$ Hz), 4,53 (1H, s), 6,14 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,28 (1H, dd, $J = 7,9$ Hz, 2,0 Hz), 6,71 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,87-6,96 (4H, m), 7,26 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

30 **Ejemplo de referencia 143**

[4-(4-Isopropoxibencil)piperazin-1-il][1-metil-6-(5-metilamino-pirimidin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-il]metanona

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,34 (6H, d, $J = 6,3$ Hz), 2,48 (4H, brs), 2,86 (3H, d, $J = 5,3$ Hz), 3,48 (2H, s), 3,55-3,57 (1H, m), 3,78 (7H, s), 4,49-4,58 (1H, m), 6,57 (1H, s), 6,85 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,95 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 7,17-7,21 (3H, m), 7,59 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,98 (2H, s).

35 **Ejemplo de referencia 144**

Éster *terc*-butílico del ácido [4-metil-6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]carbámico

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,50 (9H, s), 2,26 (3H, s), 2,48 (4H, brs), 3,51 (2H, s), 3,77 (7H, s), 4,35 (2H, q, $J = 8,1$ Hz), 6,05 (1H, brs), 6,57 (1H, s), 6,72 (1H, s), 6,88-6,95 (3H, m), 7,10 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,28-7,32 (2H, m), 7,57 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,25 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 145

Producción de 5-(5-nitropiridin-2-iloxi)-2,3-dihidro-1*H*-indol

45 Se disolvió 5-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol (3,00 g, 11,8 mmoles) en 1,4-dioxano (30 ml). Se añadieron a la disolución complejo de borano-trimetilamina (3,43 g, 47,0 mmoles) y ácido clorhídrico (1,96 ml, 23,5 mmoles), y la disolución resultante se puso a reflujo durante 1 hora. Tras enfriar durante 30 minutos, se añadió ácido clorhídrico 6 M (9,40 ml, 56,4 mmoles) a la disolución, y la mezcla se puso a reflujo de nuevo. Treinta minutos más tarde, la

mezcla de reacción se enfrió con hielo, y el pH de la disolución se ajustó hasta 8 mediante adición gota a gota de hidróxido de sodio acuoso concentrado. Se añadió agua (150 ml) a la disolución, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Después de que la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó para producir 2,82 g del compuesto del título como un aceite naranja rojizo.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,07 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 3,62 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 3,78 (1H, brs), 6,65 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,78 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,3 Hz), 6,90 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 6,97 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 8,43 (1H, dd, *J* = 9,1 Hz, 2,8 Hz), 9,07 (1H, d, *J* = 2,8 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 145 usando materiales de partida apropiados.

10 **Ejemplo de referencia 146**

4-(5-Nitropiridin-2-iloxi)-2,3-dihidro-1*H*-indol

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,85 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 3,59 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 6,47 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 6,57 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,00 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 7,06-7,12 (1H, m), 8,46 (1H, dd, *J* = 9,1 Hz, 2,8 Hz), 9,07 (1H, d, *J* = 2,8 Hz).

Ejemplo de referencia 147

- 15 Éster etílico del ácido 6-(2,3-dihidro-1*H*-indol-4-iloxi)nicotínico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 2,84 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 3,56 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 3,88 (1H, brs), 4,38 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 6,48 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,54 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 6,89 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,04 -7,10 (1H, m), 8,26 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,3 Hz), 8,85 (1H, d, *J* = 2,3 Hz).

Ejemplo de referencia 148

- 20 Producción de éster etílico del ácido [4-(5-nitropiridin-2-iloxi)indol-1-il]acético

Se disolvió 4-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol (3,34 g, 13,1 mmoles) en DMF (20 ml). Se añadieron a la disolución hidruro de sodio al 60% (0,523 g, 13,1 mmoles) y bromoacetato de etilo (1,45 ml, 13,1 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la disolución resultante se agitó durante 1 hora. Se añadió agua helada (150 ml) a la disolución, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Después de que la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó. De este modo, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt: n-hexano = 1:3), y después el sólido obtenido se recristalizó en acetato de etilo y n-hexano para producir 1,84 g del compuesto del título como un polvo amarillo.

- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,28 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 4,24 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 4,86 (2H, s), 6,30 (1H, d, *J* = 3,3 Hz), 6,95 (1H, dd, *J* = 7,3 Hz, 1,2 Hz), 7,02 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 7,08 (1H, d, *J* = 3,3 Hz), 7,21 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,25-7,31 (1H, m), 8,47 (1H, dd, *J* = 9,1 Hz, 3,0 Hz), 9,06 (1H, d, *J* = 2,8 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 148 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo de referencia 149

Éster etílico del ácido [5-(5-nitropiridin-2-iloxi)-2,3-dihidroindol-1-il]acético

- 35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,29 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 3,06 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 3,62 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 3,90 (2H, s), 4,22 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 6,39 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,82 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,5 Hz), 6,88 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 6,95 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 8,43 (1H, dd, *J* = 9,1 Hz, 2,8 Hz), 9,07 (1H, d, *J* = 2,8 Hz).

Ejemplo de referencia 150

Éster etílico del ácido [4-(5-nitropiridin-2-iloxi)-2,3-dihidroindol-1-il]acético

- 40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,29 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 2,86 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 3,59 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 3,90 (2H, s), 4,22 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 6,32 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 6,45 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,98 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 7,09-7,15 (1H, m), 8,45 (1H, dd, *J* = 9,1 Hz, 2,8 Hz), 9,07 (1H, d, *J* = 2,8 Hz).

Ejemplo de referencia 151

Éster metílico del ácido 5-{5-[(3,4-diclorobenzil)metilamino]piridin-2-iloxi}-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

- 45 RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,45 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,08 (3H, s), 6,85 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,03-7,14 (2H, m), 7,23-7,27 (1H, m), 7,29 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,36-7,46 (4H, m), 7,84 (1H, d, *J* = 2,6 Hz).

Ejemplo de referencia 152

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(1-metil-5-{5-[metil(4-trifluorometilbenzoil)amino]piridin-2-iloxil-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 3,47 (3H, s), 3,48 (4H, brs), 3,74 (4H, brs), 3,84 (3H, s), 6,55 (1H, s), 6,83 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,03 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,1 Hz), 7,31 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 7,35 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,35-7,46 (1H, m), 7,40 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,50 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,82 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 153

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-{5-[(3,4-diclorobenzoil)metilamino]piridin-2-iloxi}-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 3,45 (3H, s), 3,50 (4H, brs), 3,75 (4H, brs), 3,84 (3H, s), 6,56 (1H, s), 6,86 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,05 (1H, dd, *J* = 9,0 Hz, 2,3 Hz), 7,08 (1H, dd, *J* = 8,2 Hz, 1,8 Hz), 7,29 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,33 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,37 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,42 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,42 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 154

Éster *tert*-butílico del ácido 4-[1-metil-5-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carbonil]-piperazin-1-carboxílico

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 3,51 (4H, brs), 3,76 (4H, brs), 3,87 (3H, s), 6,59 (1H, s), 7,02 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 7,09 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,2 Hz), 7,39 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 7,42 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 8,45 (1H, dd, *J* = 9,1 Hz, 2,8 Hz), 9,03 (1H, d, *J* = 2,8 Hz).

Ejemplo de referencia 155

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-{5-[(3,4-diclorofenil)metilamino]piridin-2-iloxi}1-metil-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 3,24 (3H, s), 3,50 (4H, brs), 3,75 (4H, brs), 3,85 (3H, s), 6,58 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 6,58 (1H, s), 6,83 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 6,90 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,13 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,1 Hz), 7,21 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,38 (1H, s), 7,40 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 7,46 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 8,01 (1H, d, *J* = 2,8 Hz).

Ejemplo de referencia 156

- 25 Éster *tert*-butílico del ácido {6-[2-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]-piridin-3-il}etilcarbámico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,14 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 1,43 (9H, s), 2,65-3,40 (4H, m), 3,62 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 3,82 (3H, s), 3,95-4,50 (6H, m), 6,58 (1H, s), 6,87 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,12 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,0 Hz), 7,33-7,69 (8H, m), 7,98 (1H, d, *J* = 2,6 Hz).

Ejemplo de referencia 157

- 30 Éster *tert*-butílico del ácido 4-(1-metil-5-{5-[metil(4-trifluorometilfenil)amino]piridin-2-iloxi}-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 3,31 (3H, s), 3,50 (4H, brs), 3,75 (4H, t, *J* = 5,0 Hz), 3,85 (3H, s), 6,57 (1H, s), 6,76 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,93 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 0,6 Hz), 7,14 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,2 Hz), 7,38 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 7,42 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,50 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 3,0 Hz), 8,05 (1H, d, *J* = 3,0 Hz).

- 35 **Ejemplo de referencia 158**

Éster *tert*-butílico del ácido {6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxilpiridin-3-il}etilcarbámico

- 40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,13 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 1,42 (9H, s), 2,59 (4H, brs), 3,57 (2H, s), 3,62 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 3,83 (3H, s), 3,87 (4H, brs), 5,96 (2H, s), 6,55 (1H, s), 6,74-6,80 (2H, m), 6,85 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,91 (1H, s), 7,09 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,3 Hz), 7,36 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,36 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,49 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,99 (1H, d, *J* = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 159

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(1-etil-5-{5-[metil(4-trifluorometilbenzoil)amino]piridin-2-iloxi}-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

- 45 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,40 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 1,48 (9H, s), 3,47 (7H, s), 3,74 (4H, brs), 4,31 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 6,52 (1H, s), 6,83 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,01 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,2 Hz), 7,52-7,30 (7H, m), 7,83 (1H, s).

Ejemplo de referencia 160

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(1-metil-5-{4-metil-5-[metil(4-trifluorometilbenzoil)-amino]piridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 2,24 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,49 (4H, brs), 3,74 (4H, brs), 3,83 (3H, s), 6,54 (1H, s), 6,68 (1H, s), 7,00 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,9 Hz), 7,26-7,37 (5H, m), 7,47 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,98 (1H, s).

Ejemplo de referencia 161

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(1-metil-5-{6-metil-5-[metil(4-trifluorometilbenzoil)-amino]piridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 2,32 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,50 (4H, brs), 3,75 (4H, brs), 3,85 (3H, s), 6,46 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,55 (1H, s), 7,02 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,6 Hz), 7,25-7,39 (5H, m), 7,48 (2H, d, *J* = 8,1 Hz).

Ejemplo de referencia 162

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-{5-[(3,4-diclorobenzoil)metilamino]-4-metilpiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 2,23 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,49 (4H, brs), 3,79 (4H, brs), 3,84 (3H, s), 6,56 (1H, s), 6,70 (1H, s), 7,03 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,24-7,38 (4H, m), 7,80 (1H, s).

Ejemplo de referencia 163

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-{5-[(3,4-diclorobenzoil)metilamino]-6-metilpiridin-2-iloxil-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 2,30 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,50 (4H, brs), 3,76 (4H, brs), 3,85 (3H, s), 6,51 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,56 (1H, s), 7,05 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,26-7,41 (5H, m).

Ejemplo de referencia 164

[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-il][1-metil-5-(5-metilamino-piridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-il]metanona

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,47 (4H, brs), 2,83 (3H, s), 3,49 (2H, s), 3,76 (4H, brs), 3,80 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,51 (1H, s), 6,75 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,86 (2H, d, *J* = 8,9 Hz), 6,98 (1H, dd, *J* = 3,2 Hz, 8,9 Hz), 7,06 (1H, dd, *J* = 2,4 Hz, 8,9 Hz), 7,21-7,33 (4H, m), 7,61 (1H, d, *J* = 3,0 Hz).

Ejemplo de referencia 165

Éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-metil-4-(1-metil-5-{5-[metil(4-trifluorometilbenzoil)-amino]piridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,29 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,48 (9H, s), 2,88 (1H, brs), 3,05 (1H, brs), 3,25 (1H, t, *J* = 12,2 Hz), 3,47 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,91 (1H, brs), 4,20 (2H, brs), 4,68 (1H, brs), 6,52 (1H, d, *J* = 0,5 Hz), 6,83 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,02 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,6 Hz), 7,30-7,41 (5H, m), 7,50 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,01 (1H, s).

Ejemplo de referencia 166

Éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-metil-4-(1-metil-5-{5-[metil(4-trifluorometilbenzoil)-amino]piridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,29 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,48 (9H, s), 2,88 (1H, brs), 3,05 (1H, brs), 3,25 (1H, t, *J* = 12,2 Hz), 3,47 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,91 (1H, brs), 4,20 (2H, brs), 4,68 (1H, brs), 6,52 (1H, d, *J* = 0,5 Hz), 6,83 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,02 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,6 Hz), 7,30-7,41 (5H, m), 7,50 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,01 (1H, s).

Ejemplo de referencia 167

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(1-metil-6-{5-[metil(4-trifluorometilbenzoil)amino]piridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 3,48 (3H, s), 3,52 (4H, brs), 3,73-3,75 (4H, m), 3,77 (3H, s), 6,59 (1 H, s), 6,86 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,87 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,08 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,40-7,42 (3H, m), 7,51 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,60 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,85 (1H, s).

Ejemplo de referencia 168

45 Éster *terc*-butílico del ácido 4-(1,4-dimetil-5-{5-[metil(4-trifluorometilbenzoil)amino]piridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-

carbonil)piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 2,19 (3H, s), 3,48 (3H, s), 3,50 (4H, brs), 3,73-3,77 (4H, m), 3,81 (3H, s), 6,58 (1H, s), 6,83 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,98 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,21 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,37 (3H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,48 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,75 (1H, s).

5 **Ejemplo de referencia 169**

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-{5-[(2-cloro-4-trifluorometilbenzoil)metilamino]piridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 3,49 (7H, s), 3,74-3,79 (7H, m), 6,58 (1H, s), 6,79-6,84 (2H, m), 7,00-7,05 (1H, m), 7,32 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,42 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,49-7,75 (3H, m), 7,92 (1H, d, *J* = 2,6 Hz).

10 **Ejemplo de referencia 170**

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(1-metil-6-{5-[metil(4-trifluorometoxibenzoil)amino]piridin-2-iloxil-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 3,47-3,52 (7H, m), 3,74-3,77 (7H, m), 6,59 (1H, s), 6,84-6,89 (2H, m), 7,06 (1H, s), 7,10 (2H, s), 7,35 (2H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,42 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 7,60 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,86 (1H, d, *J* = 2,6 Hz).

15

Ejemplo de referencia 171

Éster *terc*-butílico del ácido metil-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il]carbámico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,45 (9H, s), 2,48 (4H, brs), 3,24 (3H, s), 3,51 (2H, s), 3,78 (7H, s), 4,35 (2H, q, *J* = 8,0 Hz), 6,58 (1H, s), 6,87 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 6,87-7,00 (1H, m), 6,91 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,92 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,13 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,28 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,59 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 8,06 (1H, d, *J* = 2,9 Hz).

20

Ejemplo de referencia 172

Éster *terc*-butílico del ácido 9-(6-{5-[(3,4-diclorobenzoil)metilamino]piridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 3,46 (3H, s), 3,50 (4H, t, *J* = 4,9 Hz), 3,75 (4H, t, *J* = 5,1 Hz), 3,79 (3H, s), 6,59 (1H, s), 6,89 (2H, dd, *J* = 8,7 Hz, 1,6 Hz), 7,09 (1H, dd, *J* = 8,1 Hz, 4,1 Hz), 7,10 (1H, s), 7,30 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,41 (1H, d, *J* = 1,9 Hz), 7,44 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,7 Hz), 7,61 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 2,6 Hz).

25

Ejemplo de referencia 173

Éster etílico del ácido 6-[5-(acetilmetilamino)piridin-2-iloxi]-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,42 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 1,90 (3H, s), 3,25 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,38 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 6,96 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,00 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,19 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,54 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 7,69 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 8,05 (1H, d, *J* = 2,3 Hz).

30

Ejemplo de referencia 174

Éster 1-*terc*-butílico éster 2-etílico del ácido 6-[5-(acetilmetilamino)piridin-2-iloxi]indol-1,2-dicarboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,40 (3H, t, *J* = 7,3 Hz), 1,59 (9H, s), 1,90 (3H, s), 3,25 (3H, s), 4,38 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 7,02 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,09 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,1 Hz), 7,12 (1H, s), 7,56 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,6 Hz), 7,63 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,94 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 8,05 (1H, d, *J* = 2,6 Hz).

35

Ejemplo de referencia 175

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-{5-[(2-fluoro-4-trifluorometilbenzoil)metilamino]piridin-2-iloxil-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 3,48-3,52 (7H, m), 3,72-3,76 (7H, m), 6,58 (1H, s), 6,83 (2H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,06 (1H, s), 7,14 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,35 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,47 (2H, t, *J* = 7,4 Hz), 7,59 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 2,6 Hz).

40

Ejemplo de referencia 176

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-{5-[(3,4-diclorobencenosulfonil)metilamino]piridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

45

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 3,21 (3H, s), 3,51-3,52 (4H, m), 3,74-3,78 (4H, m), 3,81 (3H, s), 6,60 (1H, s), 6,92 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,93 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 1,9 Hz), 7,15 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,41 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,1 Hz), 7,55 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 3,0 Hz), 7,57 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,63 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,72 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,82 (1H, d, *J* = 2,3 Hz).

5 Ejemplo de referencia 177

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(1-metil-5-{5-[metil(4-trifluorometilbencenosulfonil)amino]piridin-2-iloxi}-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 3,20 (3H, s), 3,50 (4H, brs), 3,75 (4H, t, *J* = 4,9 Hz), 3,85 (3H, s), 6,57 (1H, s), 6,87-6,89 (1H, m), 7,09 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,38-7,40 (2H, m), 7,51 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,6 Hz), 7,76-7,77 (5H, m).

Ejemplo de referencia 178

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-{5-[(3,4-diclorobencenosulfonil)metilamino]piridin-2-iloxi}-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 3,20 (3H, s), 3,50 (4H, brs), 3,75 (4H, t, *J* = 4,9 Hz), 3,85 (3H, s), 6,57 (1H, s), 6,89 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,09 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,3 Hz), 7,37-7,38 (2H, m), 7,41 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,51 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 7,56 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,71 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,80 (1H, d, *J* = 3,0 Hz).

Ejemplo de referencia 179

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(1-metil-5-{5-[metil(tolueno-4-sulfonil)amino]piridin-2-iloxi}-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 2,42 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,50 (4H, brs), 3,75 (4H, t, *J* = 4,9 Hz), 3,85 (3H, s), 6,57 (1H, s), 6,84 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,09 (1H, dd, *J* = 9,1 Hz, 2,1 Hz), 7,26-7,28 (2H, m), 7,38-7,39 (2H, m), 7,48-7,52 (3H, m), 7,75 (1H, d, *J* = 2,6 Hz).

Ejemplo de referencia 180

Éster etílico del ácido 6-[5-(*terc*-butoxicarbonilmetilamino)pirimidin-2-iloxi]-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,41 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 1,46 (9H, s), 3,27 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,38 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 6,99 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,22 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,31 (1H, d, *J* = 0,8 Hz), 7,69 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 8,48 (2H, s).

Ejemplo de referencia 181

Éster etílico del ácido 1-detoximetil-6-{5-[metil(4-nitrobenzoil)amino]piridin-2-iloxi}-1*H*-indol-2-carboxílico

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,41 (3H, t, *J* = 7,3 Hz), 3,28 (3H, s), 3,50 (3H, s), 4,38 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 5,91 (2H, s), 6,89 (1H, d, *J* = 9,7 Hz), 6,93 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 1,9 Hz), 7,27 (1H, s), 7,34 (1H, d, *J* = 0,7 Hz), 7,46 (3H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,66 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,84 (1H, s), 8,11 (2H, d, *J* = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 182

Éster 1-*terc*-butílico éster 2-etílico del ácido 6-[5-(metanosulfonilmetilamino)piridin-2-iloxi]indol-1,2-dicarboxílico

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,40 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 1,59 (9H, s), 2,88 (3H, s), 3,32 (3H, s), 4,38 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 6,97 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,07 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,3 Hz), 7,11 (1H, d, *J* = 0,7 Hz), 7,61 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,76 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 3,0 Hz), 7,91 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,15 (1H, d, *J* = 2,6 Hz).

Ejemplo de referencia 183

Éster etílico del ácido 1-metil-6-{5-[metil(4-nitrobenzoil)amino]piridin-2-iloxi}-2,3-dihidro-1*H*-indol-2-carboxílico

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,30 (3H, t, *J* = 7,3 Hz), 2,79 (3H, s), 3,09 (1H, dd, *J* = 16,8 Hz, 9,2 Hz), 3,32 (1H, dd, *J* = 16,2 Hz, 10,2 Hz), 3,48 (3H, s), 4,13 (1H, dd, *J* = 9,5 Hz, 8,1 Hz), 4,21-4,29 (2H, m), 6,15 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 6,33 (1H, dd, *J* = 7,9 Hz, 2,0 Hz), 6,79 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 6,98 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,40 (1H, s), 7,45 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,85 (1H, s), 8,08 (2H, d, *J* = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 184

Éster *terc*-butílico del ácido metil[4-metil-6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-carbámico

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,35 (5H, s), 1,61 (4H, s), 2,21 (3H, s), 2,48 (4H, brs), 3,15 (3H, s), 3,51 (2H, s), 3,78 (7H, s), 4,35

(2H, q, $J = 8,1$ Hz), 6,58 (1H, s), 6,75 (1H, s), 6,91-6,92 (3H, m), 7,13 (1H, s), 7,27-7,29 (2H, m), 7,60 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,91 (1H, s).

Ejemplo de referencia 185

5 Producción del ácido 6-{5-[(3,4-diclorobencenosulfonil)metilamino]-4-metilpiridin-2-iloxi}-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

10 A una disolución de éster etílico del ácido 6-[5-(3,4-diclorobencenosulfonilamino)-4-metilpiridin-2-iloxi]-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico (3,1 g, 5,80 mmoles) en DMF (30 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (0,302 g, 7,54 mmoles) con enfriamiento con hielo. Después de que la mezcla se agitó durante varios minutos, se añadió yodometano (0,399 ml, 6,38 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadieron agua y AcOEt a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo, y la capa orgánica se separó y se lavó con HCl 1 M y salmuera y se evaporó. Al residuo en EtOH (30 ml) se le añadió NaOH 5 M (3,48 ml, 17,40 mmoles), y la mezcla se puso a reflujo durante 1 hora. Tras la evaporación de la mezcla de reacción, se añadieron agua y HCl 6 M a la mezcla. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 3,03 g del compuesto del título como un polvo blanco.

15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2,29 (3H, s), 3,17 (3H, s), 4,01 (3H, s), 6,73-6,77 (2H, m), 6,91 (1H, s), 7,18 (1H, d, $J = 1,3$ Hz), 7,51 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,64 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 2,1 Hz), 7,90-7,92 (2H, m).

Ejemplo de referencia 186

Producción de N-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

20 A éster *terc*-butilico del ácido 4-{1-metil-5-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)-piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carbonil}piperazin-1-carboxílico (2,75 g, 4,41 mmoles) se le añadió ácido trifluoroacético (16 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se hizo alcalino con NaOH 5 M, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar 2,03 g del compuesto del título como un polvo amorfo amarillo.

25 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 2,92 (4H, brs), 3,75 (4H, brs), 3,81 (3H, s), 6,54 (1H, s), 6,89 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,08 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, 2,2 Hz), 7,37-7,34 (2H, m), 7,73 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,99 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,14 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,7 Hz), 8,23 (1H, s), 8,26 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 186 usando materiales de partida apropiados.

30 Ejemplo de referencia 187

N-{6-[1-Etil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 1,38 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,96 (4H, brs), 3,45 (3H, s), 3,80 (4H, brs), 4,29 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 6,50 (1H, s), 6,81 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,99 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, 2,4 Hz), 7,50-7,28 (7H, m), 7,82 (1H, s).

Ejemplo de referencia 188

35 3,4-Dicloro-N-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}benzamida

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 2,76 (4H, brs), 3,57 (4H, brs), 3,77 (3H, s), 6,61 (1H, s), 6,99 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 7,03 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, 2,2 Hz), 7,33 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,94 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 1,9 Hz), 8,15 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, 2,4 Hz), 8,22 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

Ejemplo de referencia 189

40 N-{4-Metil-6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 2,26 (3H, s), 2,92 (4H, brs), 3,7 (4H, brs), 3,82 (3H, s), 6,54 (1H, s), 6,74 (1H, s), 7,09 (1H, dd, $J = 2,2$ Hz, 8,9 Hz), 7,35 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 7,36 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,76 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,03 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,25 (1H, s).

Ejemplo de referencia 190

45 N-Metil-N-{4-metil-6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 2,23 (3H, s), 2,91 (4H, brs), 3,37 (3H, s), 3,73 (4H, brs), 3,83 (3H, s), 6,53 (1H, s), 6,67 (1H, s), 6,99 (1H, dd, $J = 1,9$ Hz, 8,9 Hz), 7,24-7,28 (1H, m), 7,32-7,37 (3H, m), 7,46 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,80 (1H, s).

Ejemplo de referencia 191

3,4-Dicloro-N-{9-metil-6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-ilo]piridin-3-il}benzamida

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,16 (3H, s), 2,94 (4H, brs), 3,77 (7H, brs), 6,49 (1H, s), 6,65 (1H, s), 7,07 (1H, dd, *J* = 2,4 Hz, 8,9 Hz), 7,29 (1H, s), 7,32 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,76 (1H, dd, *J* = 1,6 Hz, 8,1 Hz), 8,05-8,10 (3H, m).

5 **Ejemplo de referencia 192**

N-{2-Metil-6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-ilo]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,59 (3H, s), 2,74 (4H, brs), 3,57 (4H, brs), 3,77 (3H, s), 6,61 (1H, s), 6,75 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,05 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,9 Hz), 7,34 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 7,56 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,73 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,92 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,17 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 10,21 (1H, s).

10 **Ejemplo de referencia 193**

N-Metil-N-{2-metil-6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-ilo]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,32 (3H, s), 2,92 (4H, brs), 3,38 (3H, s), 3,75 (4H, brs), 3,84 (3H, s), 6,45 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,54 (1H, s), 7,01 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,6 Hz), 7,24-7,39 (5H, m), 7,46 (2H, d, *J* = 8,4 Hz).

Ejemplo de referencia 19415 3,4-Dicloro-N-metil-N-{4-metil-6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-ilo]piridin-3-il}benzamida

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,22 (3H, s), 2,92 (4H, brs), 3,35 (3H, s), 3,74 (4H, brs), 3,83 (3H, s), 6,55 (1H, s), 6,69 (1H, s), 7,01 (1H, t, *J* = 1,9 Hz), 7,04 (1H, t, *J* = 1,9 Hz), 7,24-7,39 (4H, m), 7,81 (1H, s).

Ejemplo de referencia 195

3,4-Dicloro-N-{2-metil-6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-ilo]piridin-3-il}benzamida

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,38 (3H, s), 2,93 (4H, brs), 3,77 (7H, s), 6,47-6,49 (2H, m), 7,08 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,9 Hz), 7,25-7,33 (2H, m), 7,57 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,76 (1H, dd, *J* = 1,6 Hz, 8,4 Hz), 8,02 (1H, s), 8,06 (1H, d, *J* = 1,9 Hz).**Ejemplo de referencia 196**

3,4-Dicloro-N-metil-N-{2-metil-6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-ilo]piridin-3-il}benzamida

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,30 (3H, s), 2,88-2,95 (4H, m), 3,35 (3H, s), 3,75 (4H, brs), 3,85 (3H, s), 6,50 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,55 (1H, s), 7,04 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,25-7,42 (5H, m).**Ejemplo de referencia 197**

N-{2-[1-Metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-ilo]pirimidin-5-il}-4-trifluorometilbenzamida

30 RMN ¹H (CDCl₃+CD₃OD) δ 3,00 (4H, brs), 3,84 (7H, s), 6,61 (1H, s), 7,15 (1H, dd, *J* = 2,4 Hz, 8,9 Hz), 7,40-7,43 (2H, m), 7,75 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,07 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,92 (2H, s).**Ejemplo de referencia 198**

3,4-Dicloro-N-{2-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-ilo]pirimidin-5-il}benzamida

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,91 (4H, brs), 3,73 (4H, brs), 3,80 (2H, s), 6,55 (1H, s), 7,12 (1H, dd, *J* = 2,4 Hz, 8,9 Hz), 7,36 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,40 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 7,53 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,71 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,4 Hz), 8,00 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 8,39 (1H, brs), 8,82 (2H, s).**Ejemplo de referencia 199**

N-{6-[1-Metil-2-((*R*)-2-metilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-ilo]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,38 (3H, d, *J* = 7,0 Hz), 2,75 (1H, dt, *J* = 3,2 Hz, 12,2 Hz), 2,85 (1H, d, *J* = 11,6 Hz), 2,96 (1H, dd, *J* = 3,8 Hz, 12,4 Hz), 3,04 (1H, d, *J* = 11,6 Hz), 3,23 (1H, t, *J* = 12,2 Hz), 3,79 (3H, s), 4,18 (1H, d, *J* = 12,7 Hz), 4,60 (1H, brs), 6,51 (1H, d, *J* = 0,5 Hz), 6,89 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,07 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,9 Hz), 7,33-7,36 (2H, m), 7,73 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,98 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,11-8,15 (2H, m), 8,25 (1H, d, *J* = 2,4 Hz).**Ejemplo de referencia 200**

N-Metil-N-{6-[1-metil-2-((*R*)-2-metilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-ilo]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,38 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,70-3,06 (4H, m), 3,23 (1H, t, $J = 12,1$ Hz), 3,47 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,18 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,59 (1H, brs), 6,51 (1H, s), 6,82 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,00 (1H, dd, $J = 2,2$ Hz, 8,9 Hz), 7,29-7,41 (5H, m), 7,50 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,82 (1H, s).

Ejemplo de referencia 201

- 5 N-{6-[1-Metil-2-((S)-2-metilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,37 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,68-3,05 (4H, m), 3,18-3,26 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,13 (1H, brs), 4,56 (1H, brs), 6,49 (1H, s), 6,84 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,05 (1H, dd, $J = 1,6$ Hz, 8,6 Hz), 7,30-7,33 (2H, m), 7,68 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,97 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,43 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 202

- 10 N-Metil-N-{6-[1-metil-2-((S)-2-metilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,38 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,70-3,06 (5H, m), 3,23 (1H, t, $J = 12,4$ Hz), 3,47 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,18 (1H, d, $J = 11,3$ Hz), 4,58 (1H, brs), 6,51 (1H, s), 6,82 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,00 (1H, dd, $J = 2,2$ Hz, 8,9 Hz), 7,29-7,41 (5H, m), 7,50 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,82 (1H, s).

Ejemplo de referencia 203

- 15 N-Metil-N-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il}-9-trifluorometilbenzamida

RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,92 (4H, brs), 3,48 (3H, s), 3,74 (4H, brs), 3,77 (3H, s), 6,57 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 6,85 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,86 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,40-7,42 (3H, m), 7,50 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,85 (1H, s).

Ejemplo de referencia 204

- 20 N-{6-[1,4-Dimetil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,19 (3H, s), 2,92 (4H, brs), 3,48 (3H, s), 3,74 (4H, brs), 3,8,1 (3H, s), 6,56 (1H, s), 6,81 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,97 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,36-7,49 (5H, m), 7,75 (1H, s).

Ejemplo de referencia 205

N-Metil-N-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometoxibenzamida

- 25 RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,92 (4H, s), 3,47 (3H, s), 3,73-3,77 (7H, m), 6,58 (1H, s), 6,86 (2H, dd, $J = 8,9$ Hz, 2,6 Hz), 7,06-7,09 (3H, m), 7,35 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,6 Hz), 7,59 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 2,6$ Hz).

Ejemplo de referencia 206

N-{6-[1-Metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

- 30 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,26 (1H, brs), 2,90 (4H, brs), 3,71 (7H, s), 6,54 (1H, s), 6,88 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,90 (1H, dd, $J = 8,5$ Hz, 2,1 Hz), 7,08 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,66 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,96 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,12 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,6 Hz), 8,30 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,69 (1H, s).

Ejemplo de referencia 207

N-Metil-N-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

- 35 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,59 (1H, brs), 2,92 (4H, brs), 3,47 (3H, s), 3,74 (4H, brs), 3,83 (3H, s), 6,54 (1H, s), 6,82 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,01 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 2,2 Hz), 7,30 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,36-7,46 (1H, m), 7,40 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,50 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,83 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 208

3,4-Dicloro-N-metil-N-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}benzamida

- 40 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,66 (1H, s), 2,92 (4H, brs), 3,45 (3H, s), 3,74 (4H, brs), 3,84 (3H, s), 6,56 (1H, s), 6,85 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,03 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, 2,2 Hz), 7,07 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz, 2,0 Hz), 7,29 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,0 Hz), 7,42 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

Ejemplo de referencia 209

[1-Metil-5-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-il]piperazin-1-ilmetanona

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,64 (1H, brs), 2,93 (4H, brs), 3,75 (4H, brs), 3,86 (3H, s), 6,58 (1H, s), 7,02 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,07 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,3 Hz), 7,39 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,42 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 8,45 (1H, dd, *J* = 9,0 Hz, 2,8 Hz), 9,04 (1H, d, *J* = 2,8 Hz).

Ejemplo de referencia 210

5 Trifluoroacetato de 3,4-dicloro-N-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}bencenosulfonamida

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,21 (4H, brs), 3,79 (3H, s), 3,85 (4H, brs), 6,74 (1H, s), 6,91 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,01 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,2 Hz), 7,31 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 7,51 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 7,52 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,63 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,2 Hz), 7,76 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,87 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,89 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 8,93 (1H, brs), 10,41 (1H, s).

10 Ejemplo de referencia 211

Trifluoroacetato de N-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbencenosulfonamida

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,21 (4H, brs), 3,79 (3H, s), 3,85 (4H, brs), 6,73 (1H, s), 6,90 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,00 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,3 Hz), 7,30 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,51 (1H, d, *J* = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 7,54 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,76 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,92 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,98 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,90 (1H, brs), 10,49 (1H, s).

Ejemplo de referencia 212

(5-{5-[(3,4-Diclorofenil)metilamino]piridin-2-iloxi}-1-metil-1*H*-indol-2-il)piperazin-1-ilmetanona

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,73 (1H, brs), 2,92 (4H, brs), 3,24 (3H, s), 3,75 (4H, brs), 3,85 (3H, s), 6,57 (1H, s), 6,58 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,8 Hz), 6,83 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 6,90 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,12 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,3 Hz), 7,21 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,38 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,40 (1H, s), 7,45 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 8,00 (1H, d, *J* = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 213

(4-Bencilpiperazin-1-il)[5-(5-etilaminopiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-il]metanona

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,30 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 3,21 (5H, brs), 3,22 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 3,81 (3H, s), 4,23 (4H, brs), 4,24 (2H, s), 6,55 (1H, s), 6,84 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,06 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,3 Hz), 7,31 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,35 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,35-7,50 (6H, m), 7,95 (1H, d, *J* = 3,0 Hz).

Ejemplo de referencia 214

(1-Metil-5-{5-[metil(4-trifluorometilfenil)amino]piridin-2-iloxi}-1*H*-indol-2-il)piperazin-1-ilmetanona

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,80 (1H, brs), 2,93 (4H, brs), 3,31 (3H, s), 3,76 (4H, brs), 3,85 (3H, s), 6,57 (1H, s), 6,75 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 6,92 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,12 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,1 Hz), 7,39 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,40 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 7,42 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,50 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 8,05 (1H, d, *J* = 2,8 Hz).

Ejemplo de referencia 215

(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)[5-(5-etilamino-piridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-il]metanona

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,25 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 2,47 (4H, brs), 3,12 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 3,35 (1H, brs), 3,45 (2H, s), 3,76 (4H, brs), 3,82 (3H, s), 5,95 (2H, s), 6,51 (1H, s), 6,74 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,74 (2H, s), 6,86 (1H, s), 6,97 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 7,05 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,3 Hz), 7,28 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,31 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,61 (1H, d, *J* = 2,8 Hz).

Ejemplo de referencia 216

2-Cloro-N-metil-N-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,92 (4H, s), 3,49 (3H, s), 3,75-3,80 (7H, m), 6,58 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 6,78-6,83 (2H, m), 7,04 (1H, s), 7,31 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,41 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,48-7,83 (3H, m), 7,92 (1H, d, *J* = 2,6 Hz).

Ejemplo de referencia 217

2-Cloro-N-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,91 (4H, brs), 3,73 (4H, brs), 3,76 (3H, s), 6,56 (1H, s), 6,92 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 6,93 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,12 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,61 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,63 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,71 (1H, s), 7,82 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 8,18 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,7 Hz), 8,20 (1H, s), 8,28 (1H, d, *J* = 2,7 Hz).

Ejemplo de referencia 218

[1-Metil-6-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-il]piperazin-1-ilmetanona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,95 (4H, t, *J* = 4,8 Hz), 3,79 (4H, t, *J* = 4,8 Hz), 3,81 (3H, s), 6,62 (1H, s), 6,93 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,04 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,16 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 8,47 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,6 Hz), 9,05 (1H, d, *J* = 2,6 Hz).

Ejemplo de referencia 219

[1-Metil-6-(5-metilaminopiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-il]{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-il}metanona

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,47 (4H, brs), 2,84 (3H, s), 3,50 (2H, s), 3,57 (1H, brs), 3,75 (7H, s), 4,35 (2H, q, *J* = 8,1 Hz), 6,55 (1H, s), 6,80 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 6,88 (1H, dd, *J* = 8,5 Hz, 1,9 Hz), 6,91 (2H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,00 (1H, dd, *J* = 8,5 Hz, 3,0 Hz), 7,04 (1H, d, *J* = 1,9 Hz), 7,28 (2H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,54 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,64 (1H, d, *J* = 3,0 Hz).

Ejemplo de referencia 220

3,4-Dicloro-N-metil-N-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxil]piridin-3-il}benzamida

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,27 (1H, s), 2,92 (4H, t, *J* = 5,1 Hz), 3,46 (3H, s), 3,74 (4H, t, *J* = 4,9 Hz), 3,78 (3H, s), 6,58 (1H, d, *J* = 0,8 Hz), 6,876 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 1,4 Hz), 6,879 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 1,6 Hz), 7,086 (1H, dd, *J* = 8,1 Hz, 2,2 Hz), 7,090 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 7,30 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,42 (1H, d, *J* = 1,9 Hz), 7,43 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,7 Hz), 7,60 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 0,5 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 2,8 Hz).

Ejemplo de referencia 221

2-Metil-N-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,59 (1H, s), 2,56 (3H, s), 2,92 (4H, t, *J* = 4,5 Hz), 3,75 (4H, t, *J* = 4,9 Hz), 3,79 (3H, s), 6,58 (1H, d, *J* = 0,7 Hz), 6,94 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 1,9 Hz), 6,95 (1H, d, *J* = 9,7 Hz), 7,14 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,48-7,63 (5H, m), 8,21-8,25 (2H, m).

Ejemplo de referencia 222

3,4-Dicloro-N-{[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il}benzamida

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,77 (4H, t, *J* = 4,5 Hz), 3,38 (1H, brs), 3,59 (4H, t, *J* = 4,5 Hz), 3,71 (3H, s), 6,66 (1H, d, *J* = 0,5 Hz), 6,88 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,03 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,32 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,61 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,95 (1H, dd, *J* = 8,5 Hz, 2,1 Hz), 8,18 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,6 Hz), 8,22 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,47 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 10,53 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 223

Hidrocloreto de 3,4-dicloro-N-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il}bencenosulfonamida

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,21 (4H, s), 3,72 (3H, s), 3,88 (4H, s), 6,80 (1H, s), 6,84 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 6,95 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,31 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,53-7,67 (3H, m), 7,80 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,87 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,91 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 9,15 (2H, brs), 10,48 (1H, s).

Ejemplo de referencia 224

35 Hidrocloreto de 3,4-dicloro-N-metil-N-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il}bencenosulfonamida

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,18 (3H, s), 3,18-3,25 (4H, m), 3,75 (3H, s), 3,85-3,89 (4H, m), 6,82 (1H, s), 6,90 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,01 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,39 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,48 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,64 (2H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,6 Hz), 7,77 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,90 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,95 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 9,20 (2H, s).

Ejemplo de referencia 225

40 Hidrocloreto de 2-fluoro-N-metil-N-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,32 (4H, brs), 3,48 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,19 (4H, brs), 6,63 (1H, s), 6,86 (2H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,08 (1H, s), 7,14 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,35 (1H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,45-7,52 (2H, m), 7,61 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,82 (1H, s), 10,28 (2H, brs).

45

Ejemplo de referencia 226

Hidrocloruro de N-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]-piridin-3-il}-4-trifluorometilbencenosulfonamida

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,19 (4H, s), 3,72 (3H, s), 3,90 (4H, s), 6,80-6,85 (2H, m), 6,94 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,30 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,53-7,62 (2H, m), 7,81 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 7,97 (4H, dd, *J* = 12,5 Hz, 8,9 Hz), 9,48 (2H, brs), 10,63 (1H, s).

5 **Ejemplo de referencia 227**

Hidrocloruro de N-Metil-N-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbencenosulfonamida

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,17-3,19 (7H, m), 3,32 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,88 (4H, brs), 6,76 (1H, s), 6,96 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,07 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,3 Hz), 7,38 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,58 (2H, dt, *J* = 8,9 Hz, 1,2 Hz), 7,79 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,91 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 8,01 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 9,30 (2H, brs).

Ejemplo de referencia 228

Hidrocloruro de 3,4-dicloro-N-metil-N-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}bencenosulfonamida

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,17-3,19 (7H, m), 3,32 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,88 (4H, brs), 6,76 (1H, s), 6,96 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,06 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,3 Hz), 7,37 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,48 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,1 Hz), 7,56-7,64 (2H, m), 7,76 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,90 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,93 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 9,29 (2H, brs).

Ejemplo de referencia 229

Hidrocloruro de 4,N-dimetil-N-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}bencenosulfonamida

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,42 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,31 (4H, brs), 3,86 (3H, s), 4,19 (4H, brs), 6,61 (1H, s), 6,87 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,13 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,0 Hz), 7,26-7,29 (2H, m), 7,41 (2H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,48 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,53 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 7,75 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 10,29 (2H, brs).

Ejemplo de referencia 230

Éster etílico del ácido 1-metil-6-(5-metilaminopirimidin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,41 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 2,87 (3H, d, *J* = 5,4 Hz), 3,54-3,56 (1H, m), 4,01 (3H, s), 4,37 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 6,96 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 1,9 Hz), 7,18 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,29 (1H, d, *J* = 0,8 Hz), 7,65 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,99 (2H, s).

Ejemplo de referencia 231

N-Metil-N-{2-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]pirimidin-5-il}-4-trifluorometilbenzamida

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,60 (1H, s), 2,92 (4H, brs), 3,50 (3H, s), 3,75 (4H, brs), 3,78 (3H, s), 6,59 (1H, s), 6,91 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 1,14 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,44 (2H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,57 (2H, d, *J* = 7,7 Hz), 7,62 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 8,31 (2H, brs).

Ejemplo de referencia 232

Éster etílico del ácido 6-{5-(4-nitrobenzoilamino)piridin-2-iloxi}-2,3-dihidro-1*H*-indol-2-carboxílico

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,29 (3H, t, *J* = 7,3 Hz), 3,20-3,40 (2H, m), 4,20 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 4,40 (1H, dd, *J* = 10,3 Hz, 5,9 Hz), 4,53 (1H, s), 6,37-6,42 (2H, m), 6,87 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,00 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 8,02 (2H, d, *J* = 8,9 Hz), 8,13 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,7 Hz), 8,23-8,27 (3H, m), 8,69 (1H, s).

Ejemplo de referencia 233

Hidrocloruro de 4,N-dimetil-N-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il}bencenosulfonamida

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,40 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,20 (4H, s), 3,75 (3H, s), 3,89 (4H, s), 6,82 (1H, s), 6,89 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 6,97 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,38 (1H, d, *J* = 1,9 Hz), 7,40-7,47 (4H, m), 7,53 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 7,64 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,86 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 9,23 (2H, s).

Ejemplo de referencia 234

2-Metil-N-{2-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]pirimidin-5-il}-4-trifluorometilbenzamida

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,65 (1H, brs), 2,52 (3H, s), 2,90 (4H, brs), 3,72 (4H, t, *J* = 4,9 Hz), 3,76 (3H, s), 6,56 (1H, d, *J* = 0,8 Hz), 6,97 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,18 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,50 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,52 (1H, s), 7,58 (1H, d,

$J = 7,9$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,00 (1H, brs), 8,85 (2H, s).

Ejemplo de referencia 235

Hidrocloreto de 2-fluoro-N-(6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 3,20 (4H, brs), 3,74 (3H, s), 3,89 (4H, brs), 6,82 (1H, s), 6,89 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,91-7,93 (2H, m), 8,17 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, 2,6 Hz), 8,44 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 9,31 (2H, brs), 10,78 (1H, s).

Ejemplo de referencia 236

[6-(5-Amino-4-metilpiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-il]{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-il}metanona

10 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 2,18 (3H, s), 2,48 (4H, brs), 3,42 (2H, brs), 3,51 (2H, s), 3,75-3,77 (7H, m), 4,35 (2H, q, $J = 8,1$ Hz), 6,55 (1H, s), 6,66 (1H, s), 6,87-6,92 (3H, m), 7,04 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,27-7,29 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,65 (1H, s).

Ejemplo de referencia 237

[1-Metil-6-(4-metil-5-metilaminopiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-il]{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-il}metanona

15 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 2,14 (3H, s), 2,47 (4H, brs), 2,89 (3H, s), 3,30 (1H, brs), 3,50 (2H, s), 3,76-3,78 (7H, m), 4,35 (2H, q, $J = 8,1$ Hz), 6,55 (1H, s), 6,68 (1H, s), 6,89-6,92 (3H, m), 7,04 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,27-7,29 (2H, m), 7,53-7,55 (2H, m).

Ejemplo de referencia 238

Producción de (4-bencilpiperazin-1-il)[1-metil-5-(5-nitro-piridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-il]metanona

20 A una disolución de [1-metil-5-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-il]piperazin-1-ilmetanona (2,09 g, 5,5 mmoles) en 1,2-dicloroetano (45 ml) se le añadieron benzaldehído (1,16 g, 10 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (2,33 g, 11 mmoles) y ácido acético (0,7 ml, 11 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se eliminó a presión reducida, y se añadió agua al residuo. La mezcla se neutralizó con NaHCO $_3$ acuoso saturado y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH $_2$ Cl $_2$:MeOH = 60:1) para proporcionar 2,66 g del compuesto del título como un aceite marrón pálido.

25 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 2,51 (4H, brs), 3,56 (2H, s), 3,78 (4H, brs), 3,85 (3H, s), 6,58 (1H, s), 7,01 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 2,3 Hz), 7,23-7,39 (6H, m), 7,41 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,45 (1H, dd, $J = 9,1$ Hz, 2,8 Hz), 9,03 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

30 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 238 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo de referencia 239

[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-il] [1-metil-5-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-il]metanona

35 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 2,48 (4H, brs), 3,50 (2H, s), 3,77 (4H, brs), 3,80 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,57 (1H, s), 6,86 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,06 (1H, ddd, $J = 0,8$ Hz, 2,2 Hz, 8,9 Hz), 7,23 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,45 (1H, ddd, $J = 0,5$ Hz, 2,7 Hz, 8,9 Hz), 9,03 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

Ejemplo de referencia 240

[4-(4-Difluorometoxibencil)piperazin-1-il][1-metil-5-(5-nitro-piridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-il]metanona

40 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 2,49 (4H, brs), 3,53 (2H, s), 3,78 (4H, brs), 3,86 (3H, s), 6,50 (1H, t, $J = 73,5$ Hz), 6,58 (1H, s), 7,02 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,03-7,18 (1H, m), 7,09 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,30-7,50 (2H, m), 8,45 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, 2,8 Hz), 9,03 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

Ejemplo de referencia 241

(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)[1-metil-5-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-il]metanona

45 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 2,48 (4H, brs), 3,46 (2H, s), 3,77 (4H, brs), 3,85 (3H, s), 5,95 (2H, s), 6,57 (1H, s), 6,75 (2H, s), 6,86 (1H, s), 7,01 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, 2,2 Hz), 7,38 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,44 (1H, dd, $J = 9,0$ Hz, 2,8 Hz), 9,03 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

Ejemplo de referencia 242

[1-Metil-5-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-il]{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-il}metanona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,48 (4H, brs), 3,51 (2H, s), 3,77 (4H, brs), 3,85 (3H, s), 4,35 (2H, q, *J* = 8,2 Hz), 6,58 (1H, s), 6,91 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,01 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,07 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,3 Hz), 7,27 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,38 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,41 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 8,45 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,9 Hz), 9,03 (1H, d, *J* = 2,9 Hz).

Ejemplo de referencia 243

[1-Metil-6-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-il]{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-il}metanona

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,49 (4H, brs), 3,51 (2H, s), 3,80 (7H, s), 4,35 (2H, q, *J* = 8,1 Hz), 6,61 (1H, s), 6,91 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,93 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,03 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,16 (1H, s), 7,28 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,65 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 8,47 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 3,0 Hz), 9,05 (1H, d, *J* = 3,0 Hz).

Ejemplo de referencia 244

Producción de 1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-[4-(5-hidroximetilpiridin-2-iloxi)-2,3-dihidroindol-1-il]-etanona

15 Se suspendió ácido 6-{1-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-iloxi}nicotínico (0,789 g, 1,53 mmoles) en THF (15 ml). A la suspensión se le añadieron trietilamina 0,234 ml, 1,68 mmoles), y después cloroformiato de etilo (0,161 g, 1,68 mmoles) con enfriamiento en un baño de hielo-sal, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se filtró, y se añadió al filtrado una disolución al 80% de borohidruro de sodio (0,289 g, 7,64 mmoles) en metanol (20 ml) con enfriamiento con hielo, y después la disolución se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Después de que la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó para producir 0,671 g del compuesto del título como un polvo amorfo marrón pálido.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,43 (4H, t, *J* = 5,0 Hz), 2,83 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 3,40-3,48 (5H, m), 3,53 (2H, t, *J* = 4,6 Hz), 3,64 (2H, t, *J* = 4,6 Hz), 3,88 (2H, s), 4,65 (2H, s), 5,95 (2H, s), 6,30 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 6,45 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,85-6,89 (2H, m), 7,05-7,11 (1H, m), 7,71 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 8,16 (1H, d, *J* = 2,5 Hz).

Ejemplo de referencia 245

Producción del éster *terc*-butílico del ácido 4-{5-[5-(3,4-diclorofenilamino)piridin-2-iloxi]-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil]piperazin-1-carboxílico

30 A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(5-aminopiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carbonil]piperazin-1-carboxílico (1,67 g, 3,70 mmoles) en diclorometano (30 ml) se le añadieron ácido 3,4-diclorofenilborónico (1,41 g, 7,39 mmoles), acetato de cobre(II) (0,68 g, 3,74 mmoles), tamices moleculares 4A (4,4 g) y trietilamina (1,03 ml, 7,33 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró con celita, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 60:1) para proporcionar 1,41 g del compuesto del título como un polvo marrón oscuro.

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 3,50 (4H, brs), 3,75 (4H, brs), 3,84 (3H, s), 5,57 (1H, s), 6,57 (1H, s), 6,69 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,7 Hz), 6,88 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,94 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,11 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,2 Hz), 7,23 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,38 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 7,38 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,47 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,7 Hz), 7,99 (1H, d, *J* = 2,7 Hz).

40 El siguiente compuesto se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 245 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo de referencia 246

Éster *terc*-butílico del ácido 4-{1-metil-5-[5-(4-trifluorometilfenilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carbonil]piperazin-1-carboxílico

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 3,50 (4H, brs), 3,77 (4H, brs), 3,85 (3H, s), 5,76 (1H, s), 6,56 (1H, s), 6,87 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,90 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,12 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,1 Hz), 7,39 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 7,39 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,44 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,53 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,6 Hz), 8,04 (1H, d, *J* = 2,6 Hz).

Ejemplo de referencia 247

Producción del éster *terc*-butílico del ácido 4-{1-etil-5-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carbonil]piperazin-1-carboxílico

50 A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido 9-[5-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carbonil]piperazin-1-carboxílico

- (2,73 g, 5,84 mmoles) y yodoetano (0,6 ml, 7,50 mmoles) en DMF seca (25 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (300 mg, 7,50 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con AcOEt, la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 50:1 a 40:1 a 30:1) para proporcionar un polvo amorfo amarillo pálido (1,82 g). Este polvo amorfo se disolvió en etanol (20 ml), y se añadió Pd al 10%/C (200 mg) en EtOH (20 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 40°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró con celita, y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron a la disolución trietilamina (0,70 ml, 5,02 mmoles), subsiguientemente cloruro de 4-(trifluorometil)benzoílo (0,60 ml, 4,04 mmoles) gota a gota, y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 50:1 a 30:1) para proporcionar 800 mg del compuesto del título como un polvo amorfo marrón pálido.
- RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,48 (9H, s), 3,49 (4H, brs), 3,75 (4H, brs), 4,32 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,9 Hz), 7,38-7,41 (2H, m), 7,75 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,97-8,00 (3H, m), 8,17 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 2,7 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Ejemplo de referencia 248

Producción del éster *terc*-butílico del ácido {6-[2-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}carbámico

- A una disolución de [5-(5-aminopiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-il](4-bencilpiperazin-1-il)metanona (1,23 g, 2,79 mmoles) en diclorometano (15 ml) se le añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,91 g, 4,17 mmoles) y trietilamina (0,78 ml, 5,6 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días a la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 60:1) para proporcionar 870 mg del compuesto del título como un polvo blanco.
- RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,51 (9H, s), 2,50 (4H, brs), 3,56 (2H, s), 3,78 (4H, brs), 3,83 (3H, s), 6,38 (1H, brs), 6,54 (1H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 2,5 Hz), 7,24-7,38 (8H, m), 7,97 (1H, d, J = 2,5 Hz).

- Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 248 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo de referencia 249

Éster *terc*-butílico del ácido {6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}carbámico

- RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,50 (9H, s), 2,47 (4H, brs), 3,45 (2H, s), 3,76 (4H, brs), 3,82 (3H, s), 5,95 (2H, s), 6,42 (1H, brs), 6,53 (1H, s), 6,75 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,86 (1H, s), 7,05 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,3 Hz), 7,32 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,88-7,98 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Ejemplo de referencia 250

Éster *terc*-butílico del ácido [6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]carbámico

- RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,51 (9H, s), 2,48 (4H, brs), 3,51 (2H, s), 3,77 (7H, s), 4,35 (2H, q, J = 8,1 Hz), 6,43 (1H, brs), 6,57 (1H, s), 6,86-6,98 (1H, m), 6,90 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 2,0 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Ejemplo de referencia 251

Éster 1-*terc*-butílico éster 2-etílico del ácido 6-(5-acetilaminopiridin-2-iloxi)indol-1,2-dicarboxílico

- RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,57 (9H, s), 2,12 (3H, s), 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,3 Hz), 7,09 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,18 (1H, s).

Ejemplo de referencia 252

Éster etílico del ácido 6-(5-*terc*-butoxicarbonilaminopirimidin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

- RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (9H, s), 4,03 (3H, s), 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,50 (1H, s), 6,97 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,1 Hz), 7,20 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,62 (2H, s).

Ejemplo de referencia 253

Éster 1-*terc*-butílico éster 2-etílico del ácido 6-(5-nitropiridin-2-iloxi)indol-1,2-dicarboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,40 (3H, t, *J* = 7,3 Hz), 1,61 (9H, s), 4,39 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 7,07-7,11 (3H, m), 7,65 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,95 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,49 (1H, dd, *J* = 9,1 Hz, 2,8 Hz), 9,04 (1H, d, *J* = 2,6 Hz).

5 Ejemplo de referencia 254

Éster etílico del ácido 6-(5-*terc*-butoxicarbonilamino-9-metilpiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,41 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 1,52 (9H, s), 2,27 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,37 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 6,04 (1H, brs), 6,75 (1H, s), 6,91 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,1 Hz), 7,12 (1H, t, *J* = 1,0 Hz), 7,29 (1H, d, *J* = 1,0 Hz), 7,64 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 8,27 (1H, s).

10 Ejemplo de referencia 255

Producción del éster etílico del ácido 6-(1-carboximetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-iloxi)-nicotínico

Se disolvió éster etílico del ácido 6-(2,3-dihidro-1*H*-indol-4-iloxi)nicotínico (1,13 g, 3,97 mmoles) en DMF (5 ml). Se añadieron a la disolución trietilamina (0,665 ml, 4,77 mmoles) y bromoacetato de *terc*-butilo (0,704 g, 4,77 mmoles), y la disolución resultante se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente, seguido de agitación durante 4 horas a 50°C. Se añadió agua (100 ml), y la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Después de que la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite marrón pálido (1,58 g). Este aceite se disolvió en ácido trifluoroacético (10 ml), y la disolución se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. La disolución se concentró, y el pH de la disolución se ajustó hasta 5 usando una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La disolución resultante se extrajo con una mezcla de acetato de etilo (50 ml)-THF (25 ml). Después de que la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se recrystalizó en una disolución mixta de acetato de etilo y n-hexano para producir 0,220 g del compuesto del título como un polvo marrón pálido.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,31 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 2,67 (2H, t, *J* = 8,6 Hz), 3,48 (2H, t, *J* = 8,6 Hz), 3,94 (2H, s), 4,32 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 6,33-6,36 (2H, m), 7,00-7,09 (2H, m), 8,29 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 8,71 (1H, d, *J* = 2,5 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 255 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo de referencia 256

N-Metil-N-{2-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]pirimidin-5-il}-4-trifluorometilbenzamida

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,91 (4H, brs), 3,48 (3H, s), 3,74 (4H, brs), 3,83 (3H, s), 6,56 (1H, s), 7,06 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,9 Hz), 7,36-7,44 (4H, m), 7,56 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,29 (2H, s).

Ejemplo de referencia 257

[6-(5-Etilaminopiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-il]{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-il}metanona

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,27 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 2,47 (4H, s), 3,14 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 3,40 (1H, s), 3,50 (2H, s), 3,75 (7H, s), 4,35 (2H, q, *J* = 8,1 Hz), 6,55 (1H, s), 6,79 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,87-6,93 (3E, m), 7,00 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 3,1 Hz), 7,04 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,26-7,30 (2H, m), 7,54 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,64 (1H, d, *J* = 3,0 Hz).

Ejemplo de referencia 258

[6-(5-Isopropilaminopiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-il]{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-il}metanona

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,21 (6H, d, *J* = 6,3 Hz), 2,48 (4H, s), 3,28 (1H, s), 3,51-3,61 (3H, m), 3,76 (7H, s), 4,35 (2H, q, *J* = 8,1 Hz), 6,55 (1H, s), 6,79 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 6,87-6,93 (3H, m), 6,99 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 3,1 Hz), 7,04 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,26-7,30 (2H, m), 7,54 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,62 (1H, d, *J* = 3,0 Hz).

Ejemplo de referencia 259

Producción del éster *terc*-butílico del ácido (6-{2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il)carbámico

A una suspensión de [4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il]-[1-metil-5-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-il]metanona (6,3 g, 12,56 mmoles) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,11 g, 18,8 mmoles) en AcOEt (50 ml) se le añadió platino al 5%/carbón (630 mg) en AcOEt (50 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 40°C en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró con celita, y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se solidificó con n-

hexano, éter dietílico y acetona. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 6,33 g del compuesto del título como un polvo amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,50 (9H, s), 2,47 (4H, brs), 3,49 (2H, s), 3,76 (4H, brs), 3,80 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,45 (1H, s), 6,53 (1H, s), 6,81-6,89 (3H, m), 7,05 (1H, dd, *J* = 2,7 Hz, 8,9 Hz), 7,21-7,35 (4H, m), 7,92 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,97 (1H, d, *J* = 2,2 Hz).

Ejemplo de referencia 260

Producción del ácido 1,3-dimetil-6-(5-metilaminopiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

Una disolución de éster etílico del ácido 1,3-dimetil-6-(5-nitropiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico (383 mg, 1,08 mmoles) en etanol (8 ml) y dioxano (4 ml) se hidrogenó sobre Pd al 10%/C (40 mg) durante 3 horas a 40°C a presión atmosférica. El catalizador se eliminó mediante filtración, y el filtrado se evaporó a vacío para proporcionar un aceite incoloro (358 mg). Este aceite se disolvió en AcOEt (6 ml), y a esta disolución se le añadieron trietilamina (196 μl, 1,41 mmoles) y cloruro de acetilo (98 μl, 1,38 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos con enfriamiento con hielo, y después se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt: n-hexano = 1:1 hasta 10:1) para proporcionar un polvo blanco (309 mg). Este polvo se disolvió en DMF (6 ml), y se añadió a esta disolución hidruro de sodio (34 mg, 0,85 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó 10 minutos con enfriamiento con hielo, y después se añadió yodometano (58 μl, 0,91 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora con enfriamiento con hielo, y después se añadió agua, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó a vacío para proporcionar un polvo blanco (319 mg). Este polvo se disolvió en etanol (6 ml), y se añadió a esta disolución NaOH 5 M (0,84 ml, 4,2 mmoles) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a reflujo. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se diluyó con agua. La mezcla acuosa se extrajo con AcOEt después de acidificarla con HCl 5 M. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó a vacío para proporcionar 292 mg del compuesto del título como un polvo marrón.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,50 (3H, s), 2,68 (3H, s), 3,86 (3H, s), 5,67 (1H, s), 6,76 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,1 Hz), 6,83 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,05-7,09 (2H, m), 7,51 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 7,62 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 12,84 (1H, s).

Ejemplo 1

Producción de N-(6-{1-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-3,4-diclorobenzamida

Se disolvió 2-[5-(5-aminopiridin-2-iloxi)-2,3-dihidroindol-1-il]-1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)etanona (0,240 g, 0,492 mmoles) en THF (10 ml). Se añadieron a la disolución trietilamina (0,0686 ml, 0,492 mmoles), después 3,4- cloruro de diclorobenzoílo (0,103 g, 0,492 mmoles), y la disolución resultante se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Se añadió salmuera (50 ml) a la disolución de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Después de que la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 40:1), para producir 0,143 g del compuesto del título como un polvo blanco grisáceo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,42-2,43 (4H, m), 2,92 (2H, t, *J* = 8,2 Hz), 3,40 (2H, t, *J* = 8,2 Hz), 3,44 (2H, s), 3,54-3,63 (4H, m), 3,82 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,35 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,74-6,85 (6H, m), 7,52 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,71 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 7,99 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,08 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,6 Hz), 8,24 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 8,51 (1H, s).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo 2

N-(6-{1-[2-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1*H*-indol-4-iloxi}piridin-3-il)-3,4-diclorobenzamida

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,34 (2H, brs), 2,45 (2H, brs), 3,44 (4H, s), 3,58 (2H, brs), 5,18 (2H, s), 6,00 (2H, s), 6,08 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,85-6,89 (2H, m), 7,03-7,13 (2H, m), 7,19-7,22 (2H, m), 7,84 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,93-7,97 (1H, m), 8,16-8,22 (2H, m), 8,45 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 10,55 (1H, s).

Ejemplo 3

N-(6-{1-[2-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1*H*-indol-4-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometil-benzamida

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,34-2,50 (4H, m), 3,44-3,63 (6H, m), 5,18 (2H, s), 6,00 (2H, s), 6,09 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,85-6,90 (2H, m), 7,04-7,14 (2H, m), 7,20-7,22 (2H, m), 7,93 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,15-8,23 (3H, m), 8,47 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 10,63 (1H, s).

Ejemplo 4

N-(6-{1-[2-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-iloxil}piridin-3-il)-3,4-diclorobenzamida

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,31-2,38 (4H, m), 2,68 (2H, t, *J* = 8,5 Hz), 3,41-3,46 (8H, m), 4,03 (2H, s), 5,99 (2H, s), 6,26-6,30 (2H, m), 6,75 (1H, dd, *J* = 7,8 Hz, 1,4 Hz), 6,84-6,88 (2H, m), 6,95-7,02 (2H, m), 7,84 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,95 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 8,17 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,8 Hz), 8,22 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,47 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 10,54 (1H, brs).

Ejemplo 5

10 N-(6-{1-[2-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,31-2,38 (4H, m), 2,68 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 3,41-3,46 (8H, m), 4,03 (2H, s), 5,99 (2H, s), 6,26-6,30 (2H, m), 6,76 (1H, dd, *J* = 7,9 Hz, 1,5 Hz), 6,84-6,88 (2H, m), 6,95-7,03 (2H, m), 7,93 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 8,16 (2H, d, *J* = 7,9 Hz), 8,20 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,6 Hz), 8,50 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 10,61 (1H, brs).

Ejemplo 6

15 Hidrobromuro de N-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il)-3,4-dicloro-N-metilbenzamida

Punto de fusión: 222-226°C

Ejemplo 7

20 Hidrobromuro de N-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il)-3,4-diclorobenzamida

Punto de fusión: 264-269°C

Ejemplo 8

Hidrobromuro de N-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

25 Punto de fusión: 240-244°C

Ejemplo 9

Hidrobromuro de N-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il)-2,4-bistrifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 258-261°C (descomposición)

Ejemplo 10

Hidrobromuro de N-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il)-2-metoxi-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 228-231°C (descomposición)

Ejemplo 11

35 Hidrobromuro de N-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il)-4-pirrol-1-ilbenzamida

Punto de fusión: 227-232°C (descomposición)

Ejemplo 12

40 Hidrobromuro de (E)-N-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il)-3-(3,5-difluorofenil)-N-metilacrilamida

Punto de fusión: 176-178°C

Ejemplo 13

Hidrobromuro de N-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxil}piridin-3-il)-N-metil-

4-trifluorometoxibenzamida

Punto de fusión: 220-222°C

Ejemplo 14

5 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-2-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 249-251°C

Ejemplo 15

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-2,N-dimetil-4-trifluorometilbenzamida

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,36 (3H, s), 2,47 (4H, brs), 3,49 (3H, s), 3,76 (4H, brs), 3,81 (6H, s), 6,52 (1H, s), 6,75 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 6,87 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,95 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,10 (1H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,22-7,32 (8H, m), 7,80 (1H, s).

Ejemplo 16

Oxalato de 2-cloro-N-(6-{2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

15 Punto de fusión: 163-165°C

Ejemplo 17

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometoxibenzamida

Punto de fusión: 226-227°C

20 **Ejemplo 18**

Maleato de N-(6-{2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometoxibenzamida

Punto de fusión: 147-148°C

Ejemplo 19

25 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-3-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 188-191°C

Ejemplo 20

30 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-3,N-dimetil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 199-202°C

Ejemplo 21

Dioxalato de (6-{2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)metilamida del ácido 5-trifluorometilpiridina-2-carboxílico

35 Punto de fusión: 152-154°C

Ejemplo 22

Hidrocioruro de 2-fluoro-N-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 234,5-235,8°C

40 **Ejemplo 23**

Hidrobromuro de 4,N-Dimetil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-

iloxi)piridin-3-il]-benzamida

Punto de fusión: 226,1-227,3°C

Ejemplo 24

5 Hidrocloruro de N-[6-(1-Metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-6-trifluorometil-nicotinamida

Punto de fusión: 195,4°C

Ejemplo 25

10 Hidrocloruro de 3-Fluoro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 259,0-263,2°C

Ejemplo 26

15 Hidrobromuro de N-etil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 189,8-192,8°C

Ejemplo 27

20 N-Isopropil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,20 (6H, d, *J* = 6,9 Hz), 2,48 (4H, s), 3,51 (2H, s), 3,76 (7H, s), 4,35 (2H, q, *J* = 8,1 Hz), 5,12 (1h, brs), 6,57 (1H, d, *J* = 0,7 Hz), 6,82-6,84 (2H, m), 6,91-6,92 (2H, m), 7,06 (1H, s), 7,24-7,33 (5 H, m), 7,47 (2H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,58 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,81 (1H, s).

Ejemplo 28

25 Hidrocloruro de 3,4-dicloro-N-isopropil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

Punto de fusión: 232,8-235,6°C

Ejemplo 29

Hidrocloruro de N-netil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-metanosulfonamida

Punto de fusión: 252,7-253,6°C

Ejemplo 30

30 Hidrobromuro de N-Metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

Punto de fusión: 234,6-235,2°C

Ejemplo 31

35 Hidrocloruro de metil-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]amida del ácido butano-1-sulfónico

Punto de fusión: 253,6-254,4°C

Ejemplo 32

4,N-Dimetil-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il)bencenosul-fonamida

Punto de fusión: 135,9-136,8°C

40 **Ejemplo 33**

3,4-Dicloro-N-metil-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il)-

bencenosulfonamida

Punto de fusión: 231,7-235°C (descomposición)

Ejemplo 34

5 Hidrocloruro de metil-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 2,2,2-trifluoroetanosulfónico

Punto de fusión: 243,4-244,4°C

Ejemplo 35

N-[6-(1-Metoximetil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,47 (4H, s), 3,22 (3H, s), 3,48 (3H, s), 3,15 (2H, s), 3,77 (4H, s), 4,35 (2H, q, *J* = 8,1 Hz), 5,56 (2H, s), 6,60 (1H, s), 6,83-6,92 (4H, m), 7,25-7,30 (2H, m), 7,39-7,52 (5H, m), 7,59 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,80-7,83 (1,5H, m), 8,27 (0,5H, d, *J* = 7,9 Hz).

Ejemplo 36

N-[6-(2-{4-[4-(2,2,2-Trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

15 Punto de fusión: 281,3-282,3°C

Ejemplo 37

Hidrocloruro de 2,4,6-trimetil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-benzamida

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,24 (6H, s), 2,27 (3H, s), 3,16 (2H, brs), 3,39-3,65 (4H, m), 3,74 (3H, s), 4,33 (2H, s), 4,43-4,47 (2H, m), 4,81 (2H, q, *J* = 9,1 Hz), 6,80 (1H, s), 6,88 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 1,7 Hz), 6,93 (2H, s), 7,02 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,16 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,33 (1H, s), 7,58 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,63 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,18 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,6 Hz), 8,44 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 10,44 (1H, s), 11,10 (1H, brs).

Ejemplo 38

25 N-Metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,40 (2H, s), 2,46 (2H, s), 2,73 (3H, s), 2,97 (1H, dd, *J* = 15,8 Hz, 9,9 Hz), 3,28 (1H, dd, *J* = 15,7 Hz, 10,1 Hz), 3,46 (3H, s), 3,48 (2H, s), 3,55-3,62 (2H, m), 3,72-3,76 (2H, m), 4,30-4,39 (3H, m), 6,13 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 6,31 (1H, dd, *J* = 7,9 Hz, 2,0 Hz), 6,78 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 6,90 (2H, d, *J* = 11,1 Hz), 6,95 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,27 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,44 (5H, dd, *J* = 24,1 Hz, 8,2 Hz), 7,86 (1H, s).

30 **Ejemplo 39**

N-Metil-N-[6-(2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

Punto de fusión: 200,1-200,2°C

Ejemplo 40

35 Hidrocloruro de 3,4-dicloro-N-metil-N-[6-(2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

Punto de fusión: 225,2-229,3°C

Ejemplo 41

40 4,N-Dimetil-N-[6-(2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

Punto de fusión: 184,0-184,2°C

Ejemplo 42

N-(2-{2-[4-(4-Isopropoxibencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)pirimidin-5-il)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

Punto de fusión: 186,6-187,3°C

Ejemplo 43

3,4-Dicloro-N-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}pirimidin-5-il)-N-metilbencenosulfonamida

5 Punto de fusión: 191,2-193,0°C

Ejemplo 44

N-(2-[2-[4-(4-Isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}pirimidin-5-il)-4,N-dimetilbencenosulfonamida

Punto de fusión: 154,3-155,1°C

10 **Ejemplo 45**

N-(2-[2-[4-(4-Isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}pirimidin-5-il)-N-metilmetanosulfonamida

Punto de fusión: 134,3-135,6°C

Ejemplo 46

15 Hidrobromuro de N-[4-metil-6-(1-metil-2-[4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 222,4-224,6°C

Ejemplo 47

Hidrobromuro de N-metil-N-[4-metil-6-(1-metil-2-[4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

20 Punto de fusión: 220,0-222,5°C

Ejemplo 48

Producción del éster 2-{metil[6-(1-metil-2-[4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]carbamoil}-5-trifluorometilfenilo del ácido acético

25 A una disolución agitada de ácido 2-acetoxi-4-trifluorometilbenzoico (180 mg, 0,73 mmoles) en CH₂Cl₂ (6 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,08 ml, 0,91 mmoles) y DMF (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El CH₂Cl₂ y el cloruro de oxalilo en exceso se eliminaron a vacío. Se obtuvo éster 2-clorocarbonil-5-trifluorometil-fenílico del ácido acético como un aceite incoloro (190 mg) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una disolución agitada de [1-metil-6-(5-metilaminopiridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-il]{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-il}metanona (340 mg, 0,6 mmoles) en AcOEt (4 ml) se le añadieron trietilamina (0,13 ml, 0,91 mmoles) y éster 2-clorocarbonil-5-trifluorometil-fenílico del ácido acético (190 mg, 0,73 mmoles) en AcOEt (3 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0°C. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la capa acuosa se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 50:1) para proporcionar 0,46 g del compuesto del título como un polvo blanco.

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,32 (3H, s), 2,48 (4H, brs), 3,47 (2H, s), 3,51 (3H, s), 3,76 (7H, s), 4,35 (2H, q, *J* = 7,3Hz), 6,57 (1H, s), 6,72-6,89 (2H, m), 6,92 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,07 (1H, brs), 7,28 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,18-7,53 (4H, m), 7,58 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,99 (1H, brs).

40 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 48 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo 49

Hidrocloruro de 4-cloro-3-metil-N-[6-(1-metil-2-[4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-benzamida

Punto de fusión: 182,9°C

45

Ejemplo 50

Hidrocloruro de 4-cloro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-3-trifluorometilbenzamida

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,17 (2H, brs), 3,35-3,48 (4H, brs), 3,64 (2H, brs), 3,75 (3H, brs), 4,34-4,46 (2H, m), 4,72-4,80 (2H, m), 6,67-6,81 (1H, m), 6,88-6,92 (1H, m), 7,01 (1H, s), 7,05 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,16-7,19 (1H, m), 7,28-7,32 (1H, m), 7,35 (1H, brs), 7,54-7,64 (2H, m), 7,95 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,18 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,7 Hz), 8,28 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,2 Hz), 8,40 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 8,47 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 10,49 (1H, brs), 10,68 (1H, s).

Ejemplo 51

Hidrocloruro de 3-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

- 10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,54 (3H, d, *J* = 1,9 Hz), 3,15 (2H, brs), 3,35-3,48 (4H, m), 3,65 (2H, brs), 3,75 (3H, brs), 4,33-4,49 (2H, m), 4,72-4,85 (2H, m), 6,66-6,81 (1H, m), 6,90 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,01 (1H, brs), 7,05 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,17 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,27-7,34 (2H, m), 7,54-7,65 (2H, m), 7,85 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,95 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,01 (1H, s), 8,21 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,7 Hz), 8,49 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 10,58 (1H, s), 10,71 (1H, s).

Ejemplo 52

Hidrocloruro de 4-cloro-3-fluoro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-benzamida

- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,16 (2H, brs), 3,35-3,48 (4H, s), 3,65 (2H, brs), 3,72 (3H, brs), 4,34-4,46 (2H, m), 4,72-4,83 (2H, m), 6,66-6,81 (1H, m), 6,89 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,00 (1H, s), 7,04 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,18 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,27-7,33 (2H, m), 7,52-7,64 (2H, m), 7,77-7,88 (2H, m), 8,00 (1H, dd, *J* = 10,0 Hz, 1,6 Hz), 8,18 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,7 Hz), 8,47 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 10,47 (1H, brs), 10,52 (1H, s).

Ejemplo 53

Hidrobromuro de 3,N-dimetil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,38 (3H, s), 3,19 (2H, brs), 3,32-3,48 (4H, m), 3,48 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,36 (2H, brs), 4,42-4,47 (2H, m), 4,82 (2H, q, *J* = 8,8 Hz), 6,78 (1H, brs), 6,80 (1H, s), 6,99 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,18 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,20 (2H, brs), 7,29 (1H, s), 7,43-7,62 (5H, m), 7,84 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,1 Hz), 7,92 (1H, s), 9,86 (1H, brs).

Ejemplo 54

Hidrocloruro de 4-cloro-3,N-dimetil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]benzamida

- 30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,26 (3H, s), 3,15 (2H, brs), 3,36 (3H, s), 3,36-3,50 (4H, m), 3,72 (3H, s), 4,34 (2H, s), 4,42-4,46 (2H, m), 4,82 (2H, q, *J* = 8,7 Hz), 6,79 (1H, s), 6,81 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 1,6 Hz), 6,98 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,05 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,17 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,30-7,35 (3H, m), 7,54 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,61 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,80 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,8 Hz), 7,90 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 10,66 (1H, brs).

Ejemplo 55

Hidrocloruro de 4-cloro-3-fluoro-N-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]benzamida

- 40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,11-3,19 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,38-3,47 (4H, m), 3,63 (2H, brs), 3,72 (3H, s), 4,34 (2H, s), 4,42-4,46 (2H, m), 4,82 (2H, q, *J* = 8,8 Hz), 6,79 (1H, s), 6,80 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,99 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,01-7,15 (2H, m), 7,17 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,29 (1H, s), 7,39 (1H, d, *J* = 9,7 Hz), 7,51-7,63 (4H, m), 7,83 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,1 Hz), 7,96 (1H, s), 10,80 (1H, brs).

Ejemplo 56

Oxalato de 4-cloro-N-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-3-trifluorometilbenzamida

- 45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,65 (4H, brs), 3,37 (3H, s), 3,69 (3H, s), 3,72 (6H, brs), 4,76 (2H, q, *J* = 8,9 Hz), 6,69 (1H, s), 6,76 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,00 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,06 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,24 (1H, s), 7,34 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,59 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,68 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,74 (1H, brs), 7,86 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 7,96 (1H, brs).

Ejemplo 57

Hidrocloreto de 2-fluoro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluoroanetilbenzamida

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,13-3,20 (2H, m), 3,39-3,49 (4H, m), 3,75 (3H, s), 4,34 (2H, brs), 4,43-4,77 (2H, m), 4,82 (2H, q, *J* = 8,9 Hz), 6,81 (1H, s), 6,90 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 1,9 Hz), 7,06 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,17 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,35 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,57 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,64 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,75 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,90-7,96 (2H, m), 8,17 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,6 Hz), 8,44 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 10,78 (1H, s), 10,96 (1H, brs).

Ejemplo 58

10 Hidrocloreto de 2-cloro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,11 (2H, brs), 3,56-3,65 (6H, m), 3,73 (3H, s), 4,33 (2H, brs), 4,78 (2H, q, *J* = 8,3 Hz), 6,73 (1H, s), 6,89 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 1,9 Hz), 7,06 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,10 (2H, brs), 7,34 (1H, d, *J* = 1,9 Hz), 7,42 (2H, brs), 7,63 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,87 (2H, s), 8,05 (1H, s), 8,16 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,6 Hz), 8,43 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 10,83 (1H, s), 10,97 (1H, brs).

Ejemplo 59

2-Metoxi-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,48 (4H, brs), 3,51 (2H, s), 3,78 (4H, brs), 3,79 (3H, s), 4,12 (3H, s), 4,35 (2H, q, *J* = 8,2 Hz), 6,58 (1H, d, *J* = 0,7 Hz), 6,89-6,97 (4H, m), 7,14 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,26-7,30 (3H, m), 7,41 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,60 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 8,24-8,28 (2H, m), 8,40 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 9,64 (1H, brs).

Ejemplo 60

Hidrobromuro de 2,N-dimetil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,31 (3H, s), 3,10-3,22 (4H, m), 3,40 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,76 (2H, brs), 4,36 (2H, s), 4,42-4,48 (2H, m), 4,82 (2H, q, *J* = 8,9 Hz), 6,73 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 1,6 Hz), 6,80 (1H, s), 6,92 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,18 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,25 (1H, s), 7,37 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,42 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,50 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,52 (2H, s), 7,58 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,82 (1H, dd, *J* = 9,0 Hz, 2,6 Hz), 7,92 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 9,88 (1H, brs).

Ejemplo 61

30 Hidrocloreto de N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-2,4-bistrifluoro-metilbenzamida

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,89 (4H, brs), 3,42-4,16 (6H, m), 3,73 (3H, s), 4,78 (2H, q, *J* = 8,8 Hz), 6,73 (1H, brs), 6,89 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,06 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,10 (2H, s), 7,34 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,41 (2H, brs), 7,63 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 8,02 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 8,13 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,6 Hz), 8,23-8,27 (2H, m), 8,38 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 10,88 (1H, s), 11,00 (1H, brs).

Ejemplo 62

Producción de hidrocloreto de N-[6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il]-3,4-dicloro-bencenosulfonamida

40 Una disolución agitada de [5-(5-aminopiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-il](4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)metanona (0,26 g, 0,54 mmoles) en THF (7 ml) se enfrió hasta 0°C, y después se le añadieron cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (0,14 g, 0,54 mmoles) y piridina (0,07 ml, 0,81 mmoles) a la disolución. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla, y la capa acuosa se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 50:1) para proporcionar un polvo amarillo pálido (190 mg). Este polvo se disolvió en AcOEt y se añadió HCl 6 M (0,046 ml, 0,276 mmoles) a la disolución. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, y después se secó a vacío para proporcionar 0,18 g del compuesto del título como un polvo blanco.

Punto de fusión: 167-177°C

50 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 62 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo 63

N-(6-{1-[2-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbencenosulfonamida

Punto de fusión: 182,0-183,0°C

5 **Ejemplo 64**

N-(6-{1-[2-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-3,4-diclorobencenosulfonamida

Punto de fusión: 152,0-153,0°C

Ejemplo 65

10 Hidrobromuro de N-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometil-benceno-sulfonamida

Punto de fusión: 210-212°C

Ejemplo 66

N-{6-[2-(4-Bencilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-3,4-diclorobencenosulfonamida

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,59 (1H, brs), 2,50 (4H, brs), 3,55 (2H, s), 3,77 (4H, brs), 3,81 (3H, s), 6,51 (1H, s), 6,80 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,02 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,3 Hz), 7,25-7,37 (7H, m), 7,45-7,52 (2H, m), 7,50 (1H, dd, *J* = 6,0 Hz, 2,6 Hz), 7,69 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 7,81 (1H, t, *J* = 1,0 Hz).

Ejemplo 67

N-{6-[2-(4-Bencilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbencenosulfonamida

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,59 (1H, brs), 2,49 (4H, brs), 3,55 (2H, s), 3,77 (4H, brs), 3,81 (3H, s), 6,50 (1H, s), 6,79 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,01 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,3 Hz), 7,20-7,37 (7H, m), 7,49 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,6 Hz), 7,66 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 7,70 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,83 (2H, d, *J* = 8,2 Hz).

Ejemplo 68

25 3,4-Dicloro-N-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)bencil]piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il]bencenosulfonamida

Punto de fusión: 165,9-167,2°C

Ejemplo 69

Hidrocioruro de N-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il]-4-trifluorometilbencenosulfonamida

30 Punto de fusión: 256,9-257,7°C

Ejemplo 70

Hidrocioruro de 4,N-dimetil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il]-bencenosulfonamida

Punto de fusión: 246,4-247,2°C

35 **Ejemplo 71**

4-Metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il]-bencenosulfonamida

Punto de fusión: 198,3-200,3°C

Ejemplo 72

40 Hidrocioruro de 3,4-dicloro-N-etil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il]bencenosulfonamida

Punto de fusión: 226,9-227,2°C

Ejemplo 73

Hidrocloreto de 4-metoxi-N-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

Punto de fusión: 213,4-214,1°C

5 **Ejemplo 74**

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido propano-2-sulfónico

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,41 (6H, d, *J* = 6,9 Hz), 2,48 (4H, brs), 3,18-3,29 (1H, m), 3,51 (2H, s), 3,78 (7H, s), 4,35 (2H, q, *J* = 8,2 Hz), 6,38 (1H, s), 6,58 (1H, s), 6,89 (2H, d, *J* = 2,6 Hz), 6,92 (2H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,12 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,30 (1H, s), 7,60 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,72 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,6 Hz), 8,02 (1H, d, *J* = 3,0 Hz).

Ejemplo 75

Hidrocloreto de 2,4,6-trimetil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

Punto de fusión: 191,3-192,5°C

15 **Ejemplo 76**

Hidrobromuro de N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]metanosulfonamida

Punto de fusión: 237,8-240,1°C

Ejemplo 77

20 Hidrobromuro de N-[4-metil-6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-metanosulfonamida

Punto de fusión: 229,3-231,2°C

Ejemplo 78

25 Hidrobromuro de N-metil-N-[4-metil-6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-metanosulfonamida

Punto de fusión: 235,8-237,8°C

Ejemplo 79

N-[6-(1-Metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

30 MS: 710[M+H]⁺

Ejemplo 80

4-Cloro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 714 [M+H]⁺

35 **Ejemplo 81**

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]amida del ácido naftaleno-1-sulfónico

MS: 730[M+H]⁺

Ejemplo 82

40 [6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]amida del ácido naftaleno-2-sulfónico

MS: 730[M+H]⁺

Ejemplo 83

2-Netil-N-6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 694[M+H]⁺

5 **Ejemplo 84**

4-Fluoro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 698[M+H]⁺

Ejemplo 85

10 5-Cloro-2-metoxi-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 744[M+H]⁺

Ejemplo 86

15 N-[6-(1-Metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida

MS: 748[M+H]⁺

Ejemplo 87

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido tiofen-2-sulfónico

20 MS: 686[M+H]⁺

Ejemplo 88

2-Cloro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 714[M+H]⁺

25 **Ejemplo 89**

N-[6-(1-Metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-2-trifluorometoxi-bencenosulfonamida

MS: 764[M+H]⁺

Ejemplo 90

30 Éster metílico del ácido 2-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]sulfamoil]benzoico

MS: 738[M+H]⁺

Ejemplo 91

35 2-Ciano-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 705[M+H]⁺

Ejemplo 92

3-Metoxi-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

40 MS: 710[M+H]⁺

Ejemplo 93

3-Fluoro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 698[M+H]⁺

Ejemplo 94

5 2-Fluoro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 698[M+H]⁺

Ejemplo 95

10 N-[6-(1-Metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

MS: 748[M+H]⁺

Ejemplo 96

N-[6-(1-Metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida

15 MS: 764[M+H]⁺

Ejemplo 97

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido bifenil-4-sulfónico

MS: 756[M+H]⁺

20 **Ejemplo 98**

3,4-Dimetoxi-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

MS: 740[M+H]⁺

Ejemplo 99

25 2,5-Dimetoxi-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

MS: 740[M+H]⁺

Ejemplo 100

30 3-Metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 694[M+H]⁺

Ejemplo 101

N-[6-(1-Metil-2-{4-[4-[2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-2-nitrobencenosulfonamida

35 MS: 725[M+H]⁺

Ejemplo 102

N-[6-(1-Metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-3-nitrobencenosulfonamida

MS: 748[M+H]⁺

40 **Ejemplo 103**

N-[6-(1-Metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-3-trifluorometil-

bencenosulfonamida

MS: 714[M+H]⁺

Ejemplo 104

N-[6-(1-Metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosul-fonamida

5 MS: 680[M+H]⁺

Ejemplo 105

2-Metoxi-5-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 724[M+H]⁺

10 **Ejemplo 106**

2,6-Dicloro-N-[6-(1-metil-2-(4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

MS: 748[M+H]⁺

Ejemplo 107

15 N-[6-(1-Metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-3-trifluorometoxi-bencenosulfonamida

MS: 764[M+H]⁺

Ejemplo 108

20 [6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido quinolin-8-sulfónico

MS: 731[M+H]⁺

Ejemplo 109

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 5-dimetilaminonaftaleno-1-sulfónico

25 MS: 773[M+H]⁺

Ejemplo 110

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfónico

MS: 748[M+H]⁺

30 **Ejemplo 111**

N-[6-(1-Metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

MS: 748[M+H]⁺

Ejemplo 112

35 2,5-Dicloro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

MS: 748[M+H]⁺

Ejemplo 113

40 2,4-Dicloro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

MS: 748[M+H]⁺

Ejemplo 114

2,3,4-Tricloro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

MS: 782[M+H]⁺

5 **Ejemplo 115**

4-Metil-N-[6'-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-3-nitrobencenosulfonamida

MS: 739[M+H]⁺

Ejemplo 116

10 2-Cloro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbencenosulfonamida

MS: 782[M+H]⁺

Ejemplo 117

15 4-Cloro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-3-nitrobencenosulfonamida

MS: 759[M+H]⁺

Ejemplo 118

2,4,6-Tricloro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

20 MS: 748[M+H]⁺

Ejemplo 119

2-Cloro-4,5-difluoro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 732[M+H]⁺

25 **Ejemplo 120**

2,4-Dicloro-5-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 762[M+H]⁺

Ejemplo 121

30 2-Cloro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-5-trifluorometilbencenosulfonamida

MS: 782[M+H]⁺

Ejemplo 122

35 2,4,5-Tricloro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

MS: 782[M+H]⁺

Ejemplo 123

2-Metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-5-nitrobencenosulfonamida

40 MS: 739[M+H]⁺

Ejemplo 124

2-Cloro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-3-nitrobencenosulfonamida

MS: 759[M+H]⁺

Ejemplo 125

5 2-Cloro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-5-nitrobencenosulfonamida

MS: 759[M+H]⁺

Ejemplo 126

10 2-Cloro-4-ciano-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

MS: 739[M+H]⁺

Ejemplo 127

2-Cloro-4,5-difluoro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

15 MS: 750[M+H]⁺

Ejemplo 128

N-(4-[6-(1-Metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]sulfamoil)-fenil)acetamida

MS: 737[M+H]⁺

20 **Ejemplo 129**

N-[6-(1-Metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-nitrobencenosulfonamida

MS: 725[M+H]⁺

Ejemplo 130

25 3,5-Dicloro-2-hidroxi-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 764[M+H]⁺

Ejemplo 131

30 4-Metoxi-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-2-nitrobencenosulfonamida

MS: 755[M+H]⁺

Ejemplo 132

9-*terc*-Butil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

35 MS: 736[M+H]⁺

Ejemplo 133

4-Yodo-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 806[M+H]⁺

40 **Ejemplo 134**

Ácido 3-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-

ilsulfanoil]benzoicoo

MS: 739[M+H]⁺

Ejemplo 135

5 2-Cloro-4,5-difluoro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 792[M+H]⁺

Ejemplo 136

2,5-Dimetil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

10 MS: 708[M+H]⁺

Ejemplo 137

2,5-Difluoro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

MS: 716[M+H]⁺

15 **Ejemplo 138**

3-Ciano-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 705[M+H]⁺

Ejemplo 139

20 4-Metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]naftaleno-1-sulfonamida

MS: 744[M+H]⁺

Ejemplo 140

25 N-[6-(1-Metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-2,3-dihidrobenzo-[1,4]dioxin-6-sulfonamida

MS: 738[M+H]⁺

Ejemplo 141

2,4-Dicloro-6-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

30 MS: 762[M+H]⁺

Ejemplo 142

3-Cloro-5-fluoro-2-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 739[M+H]⁺

35 **Ejemplo 143**

2-Cloro-4,5-difluoro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 772 [M+H]⁺

Ejemplo 144

40 N-[6-(1-Metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-fenoxi-benceno-sulfonamida

MS: 772[M+H]⁺

Ejemplo 145

3-Bromo-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

5 MS: 758[M+H]⁺

Ejemplo 146

4-Ciano-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 705[M+H]⁺

10 **Ejemplo 147**

N-{2-Cloro-4-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il-sulfamoil]fenil}acetamida

MS: 771[M+H]⁺

Ejemplo 148

15 2,4-Difluoro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

MS: 716[M+H]⁺

Ejemplo 149

20 2-Metoxi-4-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 724[M+H]⁺

Ejemplo 150

3-Cloro-2-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

25 MS: 739[M+H]⁺

Ejemplo 151

N-[6-(1-Metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

MS: 716[M+H]⁺

30 **Ejemplo 152**

5-Fluoro-2-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

MS: 712[M+H]⁺

Ejemplo 153

35 4-Cloro-2,5-dimetil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 742[M+H]⁺

Ejemplo 154

40 2-Cloro-6-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

MS: 728[M+H]⁺

Ejemplo 155

4-Isopropil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

MS: 722[M+H]⁺

5 **Ejemplo 156**

3-Cloro-4-fluoro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

MS: 732[M+H]⁺

Ejemplo 157

10 4-Bromo-2-fluoro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

MS: 776[M+H]⁺

Ejemplo 158

15 3-Cloro-4-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

MS: 748[M+H]⁺

Ejemplo 159

N-[6-(1-Metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

20 MS: 716[M+H]⁺

Ejemplo 160

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]amida del ácido 5-cloronaftaleno-1-sulfónico

MS: 764[M+H]⁺

25 **Ejemplo 161**

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]amida del ácido 5-cloronaftaleno-2-sulfónico

MS: 764[M+H]⁺

Ejemplo 162

30 2-Bromo-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 758[M+H]⁺

Ejemplo 163

35 [6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]amida del ácido 5-clorotiofen-2-sulfónico

MS: 720[M+H]⁺

Ejemplo 164

3,5-Dicloro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

40 MS: 748[M+H]⁺

Ejemplo 165

N-[6-(1-Metil-2-[4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-oxazol-5-ilbenceno-sulfonamida

MS: 797[M+H]⁺

5 **Ejemplo 166**

Éster metílico del ácido 3-{4-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]sulfamoil]-fenil}propiónico

MS: 748[M+H]⁺

Ejemplo 167

10 [6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-7-sulfónico

MS: 751M+H]⁺

Ejemplo 168

15 [6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]amida del ácido 3-metilquinolin-8-sulfónico

MS: 745[M+H]⁺

Ejemplo 169

N-{5-[6-(1-Metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]sulfamoil]-naftalen-1-il}acetamida

20 MS: 787[M+H]⁺

Ejemplo 170

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]amida de ácido isoquinolin-5-sulfónico

MS: 731[M+H]⁺

25 **Ejemplo 171**

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]amida del ácido 2,2,2-trifluoroetanosulfónico

MS: 686[M+H]⁺

Ejemplo 172

30 4-Metoxi-2,3,6-trimetil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 752[M+H]⁺

Ejemplo 173

35 N-[6-(1-Metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-trifluorometano-sulfonamida

MS: 672[M+H]⁺

Ejemplo 174

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfónico

40 MS: 732[M+H]⁺

Ejemplo 175

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfónico

MS: 699[M+H]⁺

5 **Ejemplo 176**

Ácido 2-hidroxi-5-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il-sulfamoil]-benzoico

MS: 740[M+H]⁺

Ejemplo 177

10 [6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 4,5-diclorotiofen-2-sulfónico

MS: 754[M+H]⁺

Ejemplo 178

15 [6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 2,5-diclorotiofen-3-sulfónico

MS: 754[M+H]⁺

Ejemplo 179

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]amida del ácido 5-bromotiofen-2-sulfónico

20 MS: 764[M+H]⁺

Ejemplo 180

Ácido 4-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il-sulfamoil]benzoico

MS: 724[M+H]⁺

25 **Ejemplo 181**

N-{4-Metil-5-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il-sulfamoil]tiazol-2-il}acetamida

MS: 758[M+H]⁺

Ejemplo 182

30 Éster metílico del ácido 3-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il-sulfamoil]tiofen-2-carboxílico

MS: 744[M+H]⁺

Ejemplo 183

35 2-Cloro-4,5-difluoro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

MS: 788[M+H]⁺

Ejemplo 184

N-[6-(1-Metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencilsulfonamida

MS: 694[M+H]⁺

40 **Ejemplo 185**

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]amida del ácido (E)-2-

feniletensulfónico

MS: 706[M+H]⁺

Ejemplo 186

5 2,3,4-Trifluoro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

MS: 734[M+H]⁺

Ejemplo 187

2,4,5-Trifluoro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

10 MS: 734[M+H]⁺

Ejemplo 188

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]amida del ácido benzo[b]tiofen-2-sulfónico

MS: 736[M+H]⁺

15 **Ejemplo 189**

[6-(1-metil-2-{4-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 3-(4-metoxifenoxi)propano-1-sulfónico

MS: 768[M+H]⁺

Ejemplo 190

20 [6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]amida del ácido 2-naftalen-1-iletanosulfónico

MS: 739[M+H]⁺

Ejemplo 191

25 [6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido ciclopropanosulfónico

MS: 644[M+H]⁺

Ejemplo 192

4-(1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]bencenosulfonamida

30 MS: 760[M+H]⁺

Ejemplo 193

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]amida del ácido 1-metil-1*H*-indol-7-sulfónico

MS: 733[M+H]⁺

35 **Ejemplo 194**

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 3-[1,3]dioxolan-2-iltiofen-2-sulfónico

MS: 758[M+H]⁺

Ejemplo 195

40 [6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 2,5-dimetiltiofen-3-sulfónico

MS: 714[M+H]⁺

Ejemplo 196

2-Ciano-5-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

5 MS: 719[M+H]⁺

Ejemplo 197

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]amida del ácido 5-metiltiofen-2-sulfónico

MS: 700[M+H]⁺

10 **Ejemplo 198**

Éster metílico del ácido 2-metil-5-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]sulfamoil]-furan-3-carboxílico

MS: 742[M+H]⁺

Ejemplo 199

15 Éster metílico del ácido 1-metil-5-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxílico

MS: 741[M+H]⁺

Ejemplo 200

20 [6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 5-piridin-2-iltiofen-2-sulfónico

MS: 763[M+H]⁺

Ejemplo 201

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfónico

25 MS: 784[M+H]⁺

Ejemplo 202

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido benzofuran-2-sulfónico

MS: 720[M+H]⁺

30 **Ejemplo 203**

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-sulfónico

MS: 760[M+H]⁺

Ejemplo 204

35 [6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]amida del ácido 2,5-dimetilfuran-3-sulfónico

MS: 698[M+H]⁺

Ejemplo 205

40 [6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]amida del ácido 5-feniltiofen-2-sulfónico

MS: 762[M+H]⁺

Ejemplo 206

Éster metílico del ácido 4-metoxi-5-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il-sulfamoil]-tiofen-3-carboxílico

MS: 774[M+H]⁺

5 **Ejemplo 207**

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 4-fenil-5-trifluorometiltiofen-3-sulfónico

MS: 830[M+H]⁺

Ejemplo 208

10 [6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 5-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfónico

MS: 750[M+H]⁺

Ejemplo 209

15 [6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 5-metil-3-fenilsoxazol-4-sulfónico

MS: 761[M+H]⁺

Ejemplo 210

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfónico

20 MS: 712[M+H]⁺

Ejemplo 211

2-Cloro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-bencilsulfonamida

MS: 728[M+H]⁺

25 **Ejemplo 212**

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]amida del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico

MS: 736[M+H]⁺

Ejemplo 213

30 [6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazole-5-sulfónico

MS: 760[M+H]⁺

Ejemplo 214

35 [6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 3,5-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-sulfónico

MS: 774[M+H]⁺

Ejemplo 215

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]amida del ácido 3-bromotiofen-2-sulfónico

40 MS: 764[M+H]⁺

Ejemplo 216

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 5-metil-2-trifluorometilfuran-3-sulfónico

MS: 752[M+H]⁺

5 **Ejemplo 217**

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 1-metil-1*H*-pirazol-3-sulfónico

MS: 684[M+H]⁺

Ejemplo 218

10 [6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 1-metil-3-trifluorometil-1*H*-pirazol-4-sulfónico

MS: 752[M+H]⁺

Ejemplo 219

15 [6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3-sulfónico

MS: 684[M+H]⁺

Ejemplo 220

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 1-metil-1*H*-indol-4-sulfónico

20 MS: 733[M+H]⁺

Ejemplo 221

[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico

MS: 715[M+H]⁺

25 **Ejemplo 222**

Producción de N-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-3,4-diclorobenzamida

Se disolvió ácido 5-[5-(3,4-diclorobenzoilamino)piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carboxílico (0,250 g, 0,565 mmoles) en THF (20 ml). Se añadieron a la disolución 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperadina (0,125 g, 0,565 mmoles) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,119 g, 0,622 mmoles), y la disolución resultante se agitó durante 15 horas a la temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) a la disolución de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml). Después de que la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 30:1) para producir 0,360 g del compuesto del título como un polvo amarillo pálido.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,43 (4H, brs), 3,44 (2H, s), 3,75 (4H, brs), 5,99 (2H, s), 6,76-6,79 (2H, m), 6,94-6,90 (2H, m), 6,95-6,99 (2H, m), 7,32 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 7,44 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,94 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 8,15 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,6 Hz), 8,22 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,44 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 10,50 (1H, s), 11,64 (1H, s).

40 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 222 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo 223

N-(6-{1-[2-(4-Bencilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1*H*-indol-4-iloxi}piridin-3-il)-3,4-diclorobenzamida

45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,36 (2H, brs), 2,47 (2H, brs), 3,47 (2H, brs), 3,53 (2H, s), 3,59 (2H, brs), 5,19 (2H, s), 6,08 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 6,75 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,05 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,07-7,13 (2H, m), 7,20-7,36 (5H, m), 7,84 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,95 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,1 Hz), 8,19 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,8 Hz), 8,22-8,23 (1H, m), 8,45 (1H, d, *J* =

2,8 Hz), 10,56 (1H, s).

Ejemplo 224

N-(6-{1-[2-(4-Bencilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1*H*-indol-4-iloxi}piridin-3-il)-9-trifluorometilbenzamida

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,36 (2H, brs), 2,49 (2H, brs), 3,47 (2H, brs), 3,54 (2H, s), 3,59 (2H, brs), 5,19 (2H, s), 6,09 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 6,76 (1H, d, *J* = 7,1 Hz), 7,06 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,08-7,14 (1H, m), 7,20-7,23 (2H, m), 7,27-7,36 (5H, m), 7,93 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,17 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,21 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,6 Hz), 8,47 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 10,64 (1H, s).

Ejemplo 225

N-{6-[2-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-6-pirrol-1-ilnicotinamida

10 Punto de fusión: 155-158°C

Ejemplo 226

N-(6-{2-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-6-pirrol-1-ilnicotinamida

Punto de fusión: 194-195°C

Ejemplo 227

15 Dioxalato de N-(6-{2-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-6-pirrol-1-ilnicotinamida

Punto de fusión: 185-187°C

Ejemplo 228

20 Hidrobromuro de (6-{2-[4-(4-metoxibencil)-piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-amida del ácido 5-bromo-1*H*-indol-2-carboxílico

Punto de fusión: 263-265°C

Ejemplo 229

Maleato de (6-{2-[4-(4-metoxibencil)-piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-metilamida del ácido 5-bromo-1*H*-indol-2-carboxílico

25 Punto de fusión: 205-207°C

Ejemplo 230

Dihidrobromuro de (6-{2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)amida del ácido 5-trifluorometilpiridina-2-carboxílico

Punto de fusión: 241-243°C

30 **Ejemplo 231**

Hidrobromuro de 2-Cloro-N-(6-{2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 239-241°C

Ejemplo comparativo 232

35 Oxalato de N-[6-(2-{4-[(4-metoxibencil)metilamino]piperidin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,72-1,79 (2H, m), 2,07 (2H, brs), 2,49-2,51 (3H, brs), 3,01 (2H, brs), 3,37 (1H, brs), 3,777 (3H, s), 3,783 (3H, s), 4,10 (4H, brs), 6,69 (1H, s), 6,97-7,07 (4H, m), 7,35 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,42 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,56 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,93 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,15-8,20 (3H, m), 8,47 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 10,61 (1H, s).

40 **Ejemplo comparativo 233**

N-[6-(2-{4-[(4-Metoxifenil)metilamino]piperidin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 139-142°C

Ejemplo comparativo 234

N-{6-[1,4-Dimetil-2-(4-piridin-2-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida-bismetanosulfonato

5 Punto de fusión: 149-150°C

Ejemplo 235

N-(6-{2-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1,4-dimetil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 219-221°C

Ejemplo comparativo 236

10 Dioxalato de N-{6-[1-Metil-2-(4-piridin-2-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 176-178°C

Ejemplo 237

N-(6-{2-[4-(4-Cianobencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,50 (4H, s), 3,60 (2H, s), 3,70-3,79 (7H, m), 6,57 (1H, s), 6,94 (2H, t, *J* = 7,3 Hz), 7,12 (1H, s), 7,47 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,58-7,68 (3H, m), 7,74 (2H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,99 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 8,11 (1H, brs), 8,18 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 8,28 (1H, d, *J* = 2,6 Hz).

Ejemplo 238

N-(6-{2-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,48 (4H, s), 3,50 (2H, s), 3,77 (7H, s), 3,81 (3H, s), 6,57 (1H, s), 6,84-6,97 (4H, m), 7,12 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,19-7,23 (2H, m), 7,59 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,75 (2H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,99 (3H, d, *J* = 8,2 Hz), 8,18 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 8,27 (1H, d, *J* = 2,5 Hz).

Ejemplo comparativo 239

N-(6-{1-Metil-2-[4-(piridina-2-carbonil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

25 Punto de fusión: 162-164°C

Ejemplo comparativo 240

N-(6-{2-[4-(4-Metoxibenzoil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 195-196°C

Ejemplo comparativo 241

30 N-(6-{2-[4-(4-Metoxibenzoil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 126-128°C

Ejemplo comparativo 242

N-(6-{2-[4-(4-Cianobenzoil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 135-137°C

35 **Ejemplo comparativo 243**

Dioxalato de N-{6-[1-metil-2-(4-piridin-2-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-7-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 121-123°C

Ejemplo 244

40 N-(6-{2-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-7-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,45 (4H, brs), 3,47 (2H, s), 3,71 (4H, brs), 3,79 (3H, s), 3,80 (3H, s), 6,52 (1H, s), 6,85 (3H, d, *J* = 8,7 Hz), 6,90 (1H, dd, *J* = 7,7 Hz, 0,7 Hz), 7,07 (1H, t, *J* = 7,7 Hz), 7,19-7,24 (2H, m), 7,43 (1H, dd, *J* = 8,0 Hz, 0,7 Hz), 7,69 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,95 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,13 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,7 Hz), 8,28 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 8,46 (1H, s).

5 **Ejemplo 245**

N-(6-{2-[4-(4-Cianobencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-7-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 228-229°C

Ejemplo comparativo 246

10 Hidrobromuro de N-{6-[1-metil-2-(4-piridin-2-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-4-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 186-189°C

Ejemplo 247

N-(6-{2-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-4-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,43 (4H, brs), 3,46 (2H, s), 3,71 (4H, brs), 3,79 (6H, s), 6,33 (1H, s), 6,82-6,89 (4H, m), 7,16-7,31 (4H, m), 7,73 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,00 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 8,05 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 8,23 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 8,28 (1H, s).

Ejemplo 248

N-(6-{2-[4-(4-Cianobencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-4-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,45 (4H, brs), 3,57 (2H, s), 3,73 (4H, brs), 3,80 (3H, s), 6,36 (1H, s), 6,82-6,89 (2H, m), 7,19 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,30 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,44 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,60 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,74 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 8,00 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,06 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,7 Hz), 8,24 (2H, d, *J* = 2,6 Hz).

Ejemplo 249

N-(6-{2-[4-(4-Difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-2-metoximetoxi-4-trifluorometilbenzamida

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,49 (4H, brs), 3,53 (2H, s), 3,58 (3H, s), 3,78 (4H, brs), 3,84 (3H, s), 5,44 (2H, s), 6,50 (1H, t, *J* = 7,4 Hz), 6,55 (1H, s), 6,92 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,09 (2H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,03-7,18 (1H, m), 7,32 (2H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,30-7,55 (4H, m), 8,22 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 8,27 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,5 Hz), 8,36 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 9,61 (1H, s).

Ejemplo 250

30 Hidrobromuro de N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 279-282°C (descomposición)

Ejemplo 251

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

35 Punto de fusión: 265-267°C (descomposición)

Ejemplo 252

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-*tert*-butilbencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

40 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,30 (9H, s), 3,10-3,60 (6H, m), 3,76 (3H, s), 4,37 (2H, s), 4,35-4,60 (2H, m), 6,82 (1H, s), 6,90 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,06 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,35 (1H, s), 7,48 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,52 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,65 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,93 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 8,17 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 8,21 (1H, dd, *J* = 8,5 Hz, 2,6 Hz), 8,50 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 10,61 (1H, s).

Ejemplo 253

45 Hidrobromuro de 2-cloro-N-(6-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 237,2-238,2°C

Ejemplo 254

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-{6-(2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il)benzamida

5 Punto de fusión: 249,0-253,7°C

Ejemplo 255

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 239,7-243,5°C

10 **Ejemplo 256**

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 239,2-240,4°C

Ejemplo 257

15 Hidrobromuro de N-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il]-3,4-diclorobenzamida

Punto de fusión: 241,3-243,9°C

Ejemplo 258

20 Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 234,6-237,2°C

Ejemplo 259

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(4-metoximetilbencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)benzamida

25 Punto de fusión: 243,6-247,7°C

Ejemplo 260

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(4-isobutilbencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 255,8-257,4°C

30 **Ejemplo 261**

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-[6-(2-{4-[4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metoxibencil]-piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-benzamida

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,19-3,48 (8H, m), 3,76 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,34-4,42 (4H, m), 6,40 (1H, tt, *J* = 54,5 Hz, 3,7 Hz), 6,82 (1H, s), 6,91 (1H, dd, *J* = 8,5 Hz, 1,9 Hz), 7,05 (2H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,15-7,18 (2H, m), 7,36 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,65 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,95 (1H, dd, *J* = 8,3 Hz, 1,6 Hz), 8,18 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,7 Hz), 8,22 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,47 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 9,86 (1H, brs), 10,53 (1H, s).

Ejemplo 262

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-trifluorometilbencil)-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)benzamida

40 Punto de fusión: 259,4-260,7°C

Ejemplo 263

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(4-cianobencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-

il)benzamida

Punto de fusión: 263,9-267,4°C

Ejemplo 264

5 Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-[1-metil-2-[4-(4-trifluorometoxibencil)-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 261,6-264,7°C

Ejemplo 265

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(2-fluoro-4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il)benzamida

10 Punto de fusión: 242,5-246,7°C

Ejemplo 266

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(3-fluoro-4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 244,3-247,0°C

15 **Ejemplo 267**

Hidrobromuro de 2-hidroxi-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 214-219°C (descomposición)

Ejemplo 268

20 Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-[6-(2-{4-[4-(2,2-difluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il]benzamida

Punto de fusión: 221,5-222,3°C

Ejemplo comparativo 269

25 Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-[6-[1-metil-2-(4-piridin-2-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il]benzamida di-

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,40 (4H, brs), 3,98 (3H, s), 4,25 (4H, brs), 4,57 (2H, brs), 6,82 (1H, s), 6,91 (1H, dd, *J* = 8,1 Hz, 2,7 Hz), 7,05 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,36 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,49-7,61 (2H, m), 7,64 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,91-8,02 (2H, m), 8,18 (1H, dd, *J* = 8,1 Hz, 2,7 Hz), 8,23 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 8,48 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 8,73 (1H, d, *J* = 5,4 Hz), 10,53 (1H, brs).

30 **Ejemplo 270**

Hidrobromuro de 2-hidroxi-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,21 (2H, brs), 3,39 (4H, brs), 3,75 (3H, s), 4,37 (2H, s), 4,46 (2H, brs), 4,82 (2H, q, *J* = 8,6 Hz), 6,81 (1H, s), 6,90 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 1,7 Hz), 7,05 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,18 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,29 (1H, s), 7,30 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,35 (1H, d, *J* = 1,7 Hz), 7,52 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,65 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 8,01 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 8,17 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,7 Hz), 8,45 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 9,91 (1H, s), 10,53 (1H, s).

Ejemplo 271

Hidrocioruro de N-[2-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi]pirimidin-5-il]-4-trifluorometilbenzamida

40 Punto de fusión: 250,8-254,2°C

Ejemplo 272

Hidrocioruro de N-[2-(2-{4-[4-(2,2-difluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi]pirimidin-5-il]-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 251,4-253,5°C

Ejemplo 273

Hidrocloruro de N-(2-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}pirimidin-5-il)-4-trifluorometilbenzamida

5 Punto de fusión: 249,8-251,0°C

Ejemplo 274

Hidrocloruro de N-(2-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}pirimidin-5-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 247,7-249,8°C

10 **Ejemplo 275**

Hidrocloruro de N-[6-(2-{4-[4-(2,2-difluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4,N-dimetilbenzamida

Punto de fusión: 207,8-209,3°C

Ejemplo 276

15 N-(6-{2-[4-(4-Difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4,N-dimetilbenzamida

Punto de fusión: 140,1-141,3°C

Ejemplo 277

Hidrocloruro de N-(6-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4,N-dimetilbenzamida

20 Punto de fusión: 230,1-232,0°C

Ejemplo 278

Hidrocloruro de 4,N-dimetil-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 231,2-231,8°C

25 **Ejemplo 279**

Hidrobromuro de N-[6-(2-{4-[4-(2-fluoro-1-fluorometiletoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometoxibenzamida

Punto de fusión: 227,5-230,3°C

Ejemplo 280

30 Hidrocloruro de 4-difluorometoxi-N-metil-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 226,9-229,0°C

Ejemplo 281

35 Hidrocloruro de 4-difluorometoxi-N-(6-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metilbenzamida

Punto de fusión: 229,7-230,4°C

Ejemplo 282

Hidrobromuro de 4-difluorometoxi-N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metilbenzamida

40 Punto de fusión: 198,7-200,5°C

Ejemplo 283

Hidrobromuro de N-[6-(2-{4-[4-(2,2-difluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-ditri fluorometoxi-N-metilbenzamida

Punto de fusión: 196,9-198,6°C

5 **Ejemplo 284**

Hidrobromuro de 4-difluorometoxi-N-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]benzamida

Punto de fusión: 203,8-205,6°C

Ejemplo 285

10 N-metil-N-[6-(2-{4-[4-(2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]metanosulfonamida

Punto de fusión: 167,0-168,1°C

Ejemplo 286

N-[6-(2-{4-[4-(2-Fluoro-1-fluorometiletoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-2-metoxi-4-trifluorometilbenzamida

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,49 (4H, brs), 3,50 (2H, s), 3,78 (4H, brs), 3,79 (3H, s), 4,12 (3H, s), 4,58-4,77 (5H, m), 6,58 (1H, d, *J* = 0,7 Hz), 6,92-6,96 (4H, m), 7,14 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,25-7,28 (3H, m), 7,41 (1H, dd, *J* = 8,2 Hz, 0,8 Hz), 7,60 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 8,26 (2H, m), 8,40 (1H, dd, *J* = 8,2 Hz, 0,7 Hz), 9,63 (1H, s).

Ejemplo 287

20 N-[6-(2-{4-[4-(2,2-Difluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-2-metoxi-4-trifluorometilbenzamida

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,51 (4H, brs), 3,53 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,80 (4H, s), 4,12 (3H, s), 4,18 (2H, td, *J* = 13,3 Hz, 4,3 Hz), 6,09 (1H, tt, *J* = 55,1 Hz, 4,2 Hz), 6,58 (1H, s), 6,89 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,92-6,97 (3H, m), 7,14 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,26-7,29 (3H, m), 7,41 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,60 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 8,24-8,29 (2H, m), 8,40 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 9,63 (1H, s).

25 **Ejemplo 288**

N-(6-{2-[4-(4-Isopropoxibencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-2-metoxi-4-trifluorometilbenzamida

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,33 (3H, s), 1,36 (3H, s), 2,49 (4H, brs), 3,49 (2H, s), 3,77 (4H, brs), 3,78 (3H, s), 4,12 (3H, s), 4,49-4,58 (1H, m), 6,58 (1H, d, *J* = 0,7 Hz), 6,85 (2H, dt, *J* = 9,2 Hz, 2,4 Hz), 6,91-6,97 (2H, m), 7,13 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,22 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,26-7,27 (1H, m), 7,41 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,60 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 8,23-8,28 (2H, m), 8,40 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 9,64 (1H, s).

Ejemplo 289

2-Metoxi-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,04 (3H, t, *J* = 7,4 Hz), 1,81 (2H, td, *J* = 14,1 Hz, 7,3 Hz), 2,49 (4H, brs), 3,50 (2H, brs), 3,78 (7H, brs), 3,92 (2H, t, *J* = 6,6 Hz), 4,12 (3H, s), 6,58 (1H, d, *J* = 0,5 Hz), 6,87 (2H, dt, *J* = 9,0 Hz, 2,2 Hz), 6,92-6,97 (2H, m), 7,14 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,24-7,27 (3H, m), 7,41 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,60 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 8,24-8,27 (2H, m), 8,40 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 9,64 (1H, s).

Ejemplo 290

40 N-(6-{2-[4-(4-Difluorometoxibencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-2-metoxi-4-trifluorometilbenzamida

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,49 (4H, brs), 3,54 (2H, s), 3,79 (7H, brs), 4,12 (3H, s), 6,51 (1H, t, *J* = 74,0 Hz), 6,59 (1H, d, *J* = 0,7 Hz), 6,93-6,96 (2H, m), 7,07-7,14 (3H, m), 7,27 (1H, s), 7,34 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,41 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,60 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 8,24-8,28 (2H, m), 8,39 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 9,64 (1H, s).

45

Ejemplo 291

Hidrocloreto de N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometoxibenzamida

Punto de fusión: 256,2-256,5°C

5 **Ejemplo 292**

Hidrobromuro de N-(6-{2-[(S)-4-(4-difluorometoxibencil)-3-metilpiperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometoxibenzamida

Punto de fusión: 199,4-202,1°C

Ejemplo 293

10 Hidrobromuro de N-[6-(1-metil-2-[(S)-3-metil-4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometoxibenzamida

Punto de fusión: 199,4-203,1°C

Ejemplo 294

15 N-(6-{2-[(S)-4-(4-Difluorometoxibencil)-3-metilpiperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometoxibenzamida

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,21 (3H, brs), 2,17 (1H, brs), 2,55 (1H, brs), 2,71 (1H, brs), 3,22 (2H, d, *J* = 13,5 Hz), 3,38-3,50 (4H, m), 3,76 (3H, s), 3,99-4,12 (3H, m), 6,50 (1H, t, *J* = 72,9 Hz), 6,56 (1H, s), 6,83-6,87 (2H, m), 7,07-7,10 (5H, m), 7,32-7,36 (4H, m), 7,42 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 3,0 Hz), 7,58 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 2,6 Hz).

Ejemplo 295

20 N-Metil-N-[6-(1-metil-2-[(S)-3-metil-4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometoxibenzamida

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,17 (3H, brs), 2,17 (1H, brs), 2,52 (1H, brs), 2,71 (1H, brs), 3,19 (2H, d, *J* = 13,5 Hz), 3,31 (1H, brs), 3,49 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,98 (3H, d, *J* = 12,9 Hz), 4,35 (2H, q, *J* = 8,2 Hz), 6,56 (1H, s), 6,85 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,91 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,06-7,08 (3H, m), 7,28 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,34 (2H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,42 (1H, d, *J* = 6,3 Hz), 7,58 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 2,6 Hz).

25

Ejemplo 296

Hidrocloreto de 2-metoxi-N-[6-(1-metil-2-[(S)-3-metil-4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,09-1,59 (3H, m), 2,11-2,19 (1H, m), 2,64-2,68 (1H, m), 3,10-3,26 (2H, m), 3,44 (1H, s), 3,70-3,74 (3H, m), 3,86-3,91 (1H, m), 3,96 (3H, s), 4,02-4,10 (1H, m), 4,30-4,39 (2H, m), 4,68-4,86 (2H, m), 6,65-6,80 (1H, m), 6,85-6,90 (1H, m), 7,00-7,05 (2H, m), 7,17 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,28-7,31 (2H, m), 7,42 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,46 (1H, s), 7,57-7,64 (2H, m), 7,76 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 8,17 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,7 Hz), 8,44 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 10,40 (1H, s), 10,86 (1H, brs).

Ejemplo 297

35 Hidrobromuro de N-[6-(1,3-dimetil-2-[4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,23-2,28 (3H, m), 3,17-3,27 (4H, m), 3,37 (3H, s), 3,41-3,50 (2H, m), 3,58-3,65 (3H, m), 4,36-4,64 (4H, m), 4,82 (2H, q, *J* = 8,8 Hz), 6,77 (1H, d, *J* = 7,4 Hz), 6,96 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,16-7,23 (3H, m), 7,48-7,57 (5H, m), 7,68 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,83 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,3 Hz), 7,93 (1H, brs), 9,89 (1H, brs).

40 **Ejemplo 298**

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1,3-dimetil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,21-2,31 (3H, m), 3,05-3,29 (4H, m), 3,37 (3H, s), 3,43-3,46 (2H, m), 3,56-3,65 (3H, m), 3,94 (2H, brs), 4,40-4,45 (2H, m), 6,76 (1H, d, *J* = 7,4 Hz), 6,96 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,23 (1H, s), 7,29-7,31 (2H, m), 7,32 (1H, t, *J* = 73,7 Hz), 7,50-7,70 (7H, m), 7,83 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,2 Hz), 7,93 (1H, brs), 9,94 (1H, brs).

Ejemplo 299

Hidrobromuro de N-(6-(2-((S)-4-(4-difluorometoxibencil)-3-metilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il)-2-metoxi-4-trifluorometilbenzamida

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,36-1,52 (3H, m), 3,17-3,52 (3H, m), 3,75 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,11 (3H, brs), 4,37-4,51 (2H, m), 4,79-4,84 (1H, m), 6,82 (1H, t, *J* = 71,8 Hz), 6,89 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,04 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,30-7,34 (4H, m), 7,43 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,47 (1H, s), 7,60-7,69 (3H, m), 7,76 (1H, d, *J* = 7,7 Hz), 8,17 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2:6 Hz), 8,45 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 9,96 (1H, brs), 10,41 (1H, s).

Ejemplo 300

10 Hidrobromuro de N-[6-(1-metil-2-((S)-3-metil-4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-2,4-bistrifluorocnetilbenzamida

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,35-1,53 (3H, m), 3,16-3,51 (3H, m), 3,75 (3H, s), 4,04 (4H, brs), 4,34-4,50 (2H, m), 4,82 (2H, q, *J* = 8,9 Hz), 6,82 (1H, s), 6,90 (1H, dd, *J* = 8,5 Hz, 1,9 Hz), 7,07 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,19 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,36 (1H, s), 7,59 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,60 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,65 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 8,02 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 8,13 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,7 Hz), 8,22 (1H, s), 8,25 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 8,39 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 9,96 (1H, brs), 10,86 (1H, s).

Ejemplo 301

Hidrobromuro de N-[6-(2-{4-[4-(2-fluoro-1-fluorometiletoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-2,4-bistrifluorometilbenzamida

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,18-3,25 (2H, m), 3,40-3,45 (4H, m), 3,76 (3H, s), 4,36 (2H, brs), 4,36 (2H, brs), 4,44-4,50 (2H, m), 4,56-5,10 (5H, m), 6,82 (1H, s), 6,91 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,1 Hz), 7,07 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,16 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,36 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,50 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,65 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 8,02 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,13 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,7 Hz), 8,22 (1H, s), 8,25 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 8,39 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 9,98 (1H, brs), 10,86 (1H, s).

Ejemplo 302

Hidrobromuro de N-[6-(2-{4-[4-(2,2-difluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-2,4-bistrifluorometilbenzamida

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,18-3,25 (2H, m), 3,40-3,46 (4H, m), 3,76 (3H, s), 4,37 (2H, td, *J* = 14,7 Hz, 3,5 Hz), 4,45-4,50 (4H, m), 6,41 (1H, tt, *J* = 54,4 Hz, 3,5 Hz), 6,82 (1H, s), 6,91 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,1 Hz), 7,07 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,13 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,36 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,52 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,65 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 8,02 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,13 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,8 Hz), 8,22 (1H, s), 8,25 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,39 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 10,03 (1H, brs), 10,86 (1H, s).

Ejemplo 303

Hidrobromuro de N-(6-(2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il)-2,4-bistrifluorometilbenzamida

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,27 (3H, s), 1,29 (3H, s), 3,18-3,25 (2H, m), 3,40-3,48 (4H, m), 3,76 (3H, s), 4,33-4,35 (2H, m), 4,45-4,50 (2H, m), 4,56-4,73 (1H, m), 6,82 (1H, s), 6,90 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,01 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,07 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,36 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,46 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,65 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 8,02 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 8,13 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,7 Hz), 8,22 (1H, s), 8,25 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,40 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 10,00 (1H, brs), 10,87 (1H, s).

Ejemplo 304

40 Hidrobromuro de N-(6-(1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il)-2,4-bistrifluorometilbenzamida

45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,98 (3H, t, *J* = 7,4 Hz), 1,74 (2H, td, *J* = 13,9 Hz, 7,1 Hz), 3,18-3,25 (2H, m), 3,44 (4H, m), 3,76 (3H, s), 3,96 (2H, t, *J* = 6,4 Hz), 4,35 (2H, d, *J* = 3,5 Hz), 4,45-4,50 (2H, m), 6,82 (1H, s), 6,91 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,02-7,08 (3H, m), 7,36 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,48 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,65 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 8,02 (1H, d, *J* = 7,7 Hz), 8,14 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,7 Hz), 8,22 (1H, s), 8,25 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 8,40 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 10,02 (1H, brs), 10,87 (1H, s).

Ejemplo 305

Hidrobromuro de N-(6-(2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il)-2,4-bistrifluorometilbenzamida

50 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,27 (2H, brs), 3,40-3,46 (4H, m), 3,76 (3H, s), 4,45 (2H, brs), 4,50 (2H, brs), 6,82 (1H, s), 6,91 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,07 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,31 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,34 (1H, t, *J* = 73,7 Hz), 7,36 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 8,17 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2:6 Hz), 8,45 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 9,96 (1H, brs), 10,41 (1H, s).

= 1,8 Hz), 7,63-7,68 (3H, m), 8,02 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,14 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, 2,8 Hz), 8,22 (1H, s), 8,25 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 10,25 (1H, brs), 10,88 (1H, s).

Ejemplo 306

5 3,4-Dicloro-N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}-4-metilpiridin-3-il)-bencenosulfonamida

RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,22 (3H, s), 2,49 (4H, brs), 3,53 (2H, s), 3,76 (7H, s), 6,42 (1H, s), 6,51 (1H, t, $J = 72,9$ Hz), 6,56 (1H, s), 6,74 (1H, s), 6,87 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 1,6 Hz), 7,09 (3H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,56-7,58 (4H, m), 7,85 (1H, s).

Ejemplo 307

10 3,4-Dicloro-N-[4-metil-6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,22 (3H, s), 2,48 (4H, brs), 3,51 (2H, s), 3,75 (7H, brs), 4,35 (2H, q, $J = 8,1$ Hz), 6,43 (1H, brs), 6,56 (1H, s), 6,73 (1H, s), 6,87 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 6,91 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,07 (1H, s), 7,26-7,30 (4H, m), 7,55-7,58 (4H, m), 7,85 (1H, s).

Ejemplo 308

15 3,4-Dicloro-N-(6-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}-4-metilpiridin-3-il)-bencenosulfonamida

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,34 (6H, d, $J = 6,3$ Hz), 2,20 (3H, s), 2,48 (4H, brs), 3,49 (2H, s), 3,71 (7H, s), 4,49-4,58 (1H, m), 6,55 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,84-6,87 (3H, m), 7,07 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,21 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,50-7,59 (4H, m), 7,85 (1H, t, $J = 1,2$ Hz).

Ejemplo 309

3,4-Dicloro-N-(6-{2-[(*R*)-4-(4-difluorometoxibencil)-3-metilpiperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}-4-metilpiridin-3-il)bencenosulfonamida

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,21 (3H, brs), 2,22 (4H, s), 2,55 (1H, brs), 2,71 (1H, brs), 3,22 (2H, d, $J = 13,2$ Hz), 3,39 (1H, brs), 3,75 (3H, s), 4,00 (4H, d, $J = 13,5$ Hz), 6,45 (1H, brs), 6,51 (1H, t, $J = 75,6$ Hz), 6,55 (1H, s), 6,74 (1H, s), 6,87 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 7,09 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,52-7,58 (4H, m), 7,85 (1H, s).

Ejemplo 310

3,4-Dicloro-N-[4-metil-6-(1-metil-2-[(*R*)-3-metil-4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]bencenosulfonamida

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,22 (3H, brs), 2,17-2,22 (4H, m), 2,53 (1H, brs), 2,72 (1H, brs), 3,19 (2H, d, $J = 13,2$ Hz), 3,38 (1H, brs), 3,75 (3H, s), 3,98 (4H, d, $J = 13,2$ Hz), 4,35 (2H, q, $J = 8,1$ Hz), 6,44 (1H, brs), 6,55 (1H, s), 6,73 (1H, s), 6,87-6,91 (3H, m), 7,08 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,26-7,30 (2H, m), 7,55-7,58 (4H, m), 7,85 (1H, s).

Ejemplo 311

35 Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}-4-metilpiridin-3-il)-N-metilbencenosulfonamida

Punto de fusión: 213,5-215,3°C

Ejemplo 312

3,4-Dicloro-N-metil-N-[4-metil-6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]bencenosulfonamida

40 RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,41 (3H, s), 2,48 (4H, brs), 3,19 (3H, s), 3,51 (2H, s), 3,79 (7H, s), 4,35 (2H, q, $J = 8,2$ Hz), 6,58 (1H, s), 6,82 (1H, s), 6,89-6,92 (3H, m), 7,12 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,28 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,41 (1H, s), 7,53 (1H, dd, $J = 8,2$ Hz, 2,0 Hz), 7,59 (2H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,6 Hz), 7,84 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

Ejemplo 313

45 3,4-Dicloro-N-(6-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}-4-metilpiridin-3-il)-N-metilbencenosulfonamida

Punto de fusión: 151,0-151,6°C

Ejemplo 314

3,4-Dicloro-N-(6-(2-((R)-4-(9-difluorometoxibencil)-3-metilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)-4-metil-piridin-3-il)-N-metilbencenosulfonamida

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,21 (3H, brs), 2,18 (1H, brs), 2,42 (3H, s), 2,55 (1H, brs), 2,72 (1H, brs), 3,19-3,24 (5H, m), 3,40 (1H, brs), 3,79 (3H, s), 4,01-4,08(3H, m), 6,50 (1H, t, *J* = 72,9 Hz), 6,57 (1H, s), 6,83 (1H, s), 6,90 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,08-7,11 (3H, m), 7,29-7,38 (3H, m), 7,51-7,62 (3H, m), 7,84 (1H, d, *J* = 2,0 Hz).

Ejemplo 315

3,4-Dicloro-N-metil-N-[4-metil-6-(1-metil-2-((R)-3-metil-4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,16 (3H, brs), 2,16 (1H, brs), 2,41 (3H, s), 2,52 (1H, brs), 2,71 (1H, brs), 3,17-3,19 (5H, m), 3,38 (1H, brs), 3,78 (3H, s), 3,99-4,10 (3H, m), 4,35 (2H, q, *J* = 8,2 Hz), 6,57 (1H, s), 6,82 (1H, s), 6,88-6,92 (3H, m), 7,11 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,26-7,30 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,52-7,57 (2H, m), 7,61 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 2,0 Hz).

Ejemplo 316

15 Hidrobromuro de N-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-2-fluoro-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 254-257°C (descomposición)

Ejemplo 317

20 Producción de 6-{1-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-iloxi}-N-(4-trifluorometilfenil)nicotinamida

Se disolvió 6-(2,3-dihidro-1*H*-indol-4-iloxi)-*N*-(4-trifluorometilfenil)nicotinamida (0,268 g, 0,671 mmoles) en DMF (3 ml). Se añadieron a la disolución trietilamina (0,187 ml, 1,34 mmoles) y bromoacetato de *tert*-butilo (0,198 g, 1,34 mmoles), y la disolución resultante se agitó durante 3 horas a 50°C. Se añadió agua (50 ml), y la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Después de que la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó para formar un polvo marrón (0,345 g), que se disolvió en ácido trifluoroacético (10 ml), y la disolución se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. La disolución se concentró, y el pH de la disolución se ajustó hasta 5 usando disolución saturada de bicarbonato de sodio. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo. Después de que la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó para producir aceite marrón (0,307 g). Este aceite marrón se disolvió en DMF (3 ml). Se añadieron a la disolución 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazina (0,163 g, 0,738 mmoles) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,141 g, 0,7388 mmoles), y la disolución resultante se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente. Se añadió salmuera (100 ml) a la disolución de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Después de que la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) para producir 0,106 g del compuesto del título como un aceite marrón pálido.

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,44 (4H, brs), 2,83 (2H, t, *J* = 8,6 Hz), 3,44-3,52 (6H, m), 3,65 (2H, brs), 3,92 (2H, s), 5,95 (2H, s), 6,32 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 6,46 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,75 (2H, s), 6,85 (1H, s), 6,99 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,08-7,14 (1H, m), 7,63 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,77 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 8,02 (1H, brs), 8,21 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 8,69 (1H, d, *J* = 2,5 Hz).

Ejemplo 318

Producción de 2,4,6,N-tetrametil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]bencenosulfonamida

45 A una disolución de 2,4,6-trimetil-*N*-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida (0,38 g, 0,53 mmoles) en DMF (4 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (0,025 g, 0,63 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó durante 10 minutos. Después se añadió a la mezcla yodometano (0,036 ml, 0,58 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (8 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con AcOEt, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt hasta AcOEt:MeOH = 95:5) para proporcionar 0,28 g del compuesto del título como un polvo amorfo incoloro.

50 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,28 (3H, s), 2,51 (10H, s), 3,22 (3H, s), 3,51 (2H, s), 3,78 (7H, s), 4,35 (2H, q, *J* = 8,2 Hz), 6,57 (1H, s), 6,85-6,93 (6H, m), 7,10 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,28 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,59 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,64 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 2,6 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 318 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo 319

5 Hidrobromuro de N-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-2-fluoro-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 187-190°C

Ejemplo comparativo 320

Metanosulfonato de N-[6-(2-{4-[(4-metoxifenil)metilamino]piperidin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,76-1,90 (3H, m), 2,36 (1H, d, *J* = 11,9 Hz), 2,87 (3H, s), 3,02 (2H, brs), 3,26 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,65-3,73 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,64 (2H, brs), 6,55 (1H, s), 6,81 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,30-7,54 (9H, m), 7,95 (1H, s), 12,74 (1H, brs).

Ejemplo 321

15 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-cianobencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometil-benzamida

Punto de fusión: 267-270°C

Ejemplo 322

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

20 Punto de fusión: 233-235°C

Ejemplo 323

Oxalato de N-(6-{2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-7-iloxi]piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 134-135°C

25 **Ejemplo 324**

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-cianobencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-7-iloxi]piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometil-benzamida

Punto de fusión: 200-201°C

Ejemplo 325

30 Oxalato de N-(6-{2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-4-iloxi]piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 139-141°C

Ejemplo 326

35 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-cianobencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-4-iloxi]piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometil-benzamida

Punto de fusión: 273-276°C

Ejemplo 327

Hidrocioruro de metil-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)-piridin-3-il]amida del ácido propano-2-sulfónico

40 Punto de fusión: 256,5-259,8°C

Ejemplo 328

Producción del hidrobromuro de N-(6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-

iloxi]piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Una disolución agitada de *N*-metil-*N*-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida (0,22 g, 0,41 mmoles) en 1,2-dicloroetano (8 ml) se enfrió hasta 0°C, después se añadieron a la disolución piperonal (0,13 g, 0,82 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (0,18 g, 0,82 mmoles) y ácido acético (0,05 ml, 0,82 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El disolvente se evaporó, y se añadió agua al residuo, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 60:1) para proporcionar un polvo blanco (220 mg). Este polvo se disolvió en EtOH, y se añadió a la disolución ácido bromhídrico al 47% (0,038 ml, 0,33 mmoles) en agua (0,2 ml). La mezcla se dejó reposar durante 17 horas a la temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar 0,18 g del compuesto del título como un polvo blanco.

Punto de fusión: 228-231°C

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 328 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo 329

Hidrobromuro de *N*-{6-[2-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 189-201°C

Ejemplo 330

Hidrobromuro de *N*-{6-[2-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-3,4-dicloro-*N*-metilbenzamida

Punto de fusión: 210-213°C

Ejemplo comparativo 331

3,4-Dicloro-*N*-(6-(1-metil-2-[4-(tetrahidropiran-4-il)-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il)-bencenosulfonamida

Punto de fusión: 208-210°C

Ejemplo comparativo 332

N-(6-(1-Metil-2-[4-(tetrahidropiran-4-il)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il)-4-trifluorometilbencenosulfonamida

Punto de fusión: 174-178°C

Ejemplo 333

Hidrobromuro de (4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)(5-{5-[(3,4-diclorofenil)metilamino]piridin-2-iloxi}-1-metil-1*H*-indol-2-il)metanona

Punto de fusión: 205-214°C

Ejemplo 334

Hidrobromuro de (4-bencilpiperazin-1-il)(5-{5-[(3,4-diclorofenil)metilamino]-piridin-2-iloxi}-1-metil-1*H*-indol-2-il)metanona

Punto de fusión: 209-217°C

Ejemplo 335

Hidrobromuro de (4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)(1-metil-5-{5-[metil(4-trifluorometilfenil)amino]piridin-2-iloxi}-1*H*-indol-2-il)metanona

Punto de fusión: 211-215°C

Ejemplo 336

Hidrobromuro de (4-bencilpiperazin-1-il)(1-metil-5-{5-[metil(4-trifluorometilfenil)amino]piridin-2-iloxi}-1*H*-indol-2-

il)metanona

Punto de fusión: 212-218°C

Ejemplo comparativo 337

5 Hidrobromuro de (1-metil-5-{5-[metil(4-trifluorometilfenil)amino]piridin-2-iloxi}-1*H*-indol-2-il)(4-piridin-4-ilmetilpiperazin-1-il)-metanona

Punto de fusión: 167-174°C

Ejemplo 338

Maleato de N-(6-{2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,07 (4H, brs), 3,22-3,55 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,78 (8H, s), 4,12 (2H, brs), 6,12 (2H, s), 6,68 (1H, s), 6,92 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 6,92-7,05 (1H, m), 7,01 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,28 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 7,37 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,43-7,57 (1H, m), 7,52 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,67 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,81 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,92 (1H, brs).

Ejemplo 339

15 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-cianobencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 251-255°C (descomposición)

Ejemplo 340

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(3,4-dietoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

20 Punto de fusión: 196-198°C

Ejemplo 341

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(3,4-dietoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 215-218°C

25 **Ejemplo 342**

Maleato de N-(6-{2-[4-(4-etoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 131-135°C

Ejemplo 343

30 Hidrobromuro de N-metil-N-(6-(1-metil-2-[4-(4-trifluorometoxibencil)-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 213-216°C

Ejemplo 344

35 Hidrobromuro de N-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-etil-1*H*-indo1-5-iloxilpiridin-3-il]-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 179-183°C

Ejemplo 345

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(3,4-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

40 Punto de fusión: 175-177°C

Ejemplo comparativo 346

Maleato de N-(6-{2-[4-(6-metoxipiridin-3-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 128-130°C

5 **Ejemplo 347**

Maleato de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metilbenzamida

Punto de fusión: 171-172°C

Ejemplo comparativo 348

10 Maleato de N-(6-{2-[4-(6-metoxipiridin-3-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 135-138°C

Ejemplo 349

15 Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 244-247°C (descomposición)

Ejemplo 350

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(3,4-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

20 Punto de fusión: 233-235°C

Ejemplo 351

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(3-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 217-219°C

25 **Ejemplo 352**

Oxalato de N-(6-{2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 181-183°C

Ejemplo 353

30 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(3-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 231-233°C

Ejemplo 354

35 Oxalato de N-(6-{2-[4-(2-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 142-144°C

Ejemplo 355

Oxalato de N-(6-{2-[4-(2-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

40 Punto de fusión: 140-142°C

Ejemplo comparativo 356

Metanosulfonato de N-[6-(2-{4-[(E)-3-(4-metoxifenil)alil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 195-197°C

Ejemplo comparativo 357

- 5 Metanosulfonato de N-[6-(2-{4-[(E)-3-(4-metoxifenil)alil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 246-249°C (descomposición)

Ejemplo comparativo 358

- 10 Metanosulfonato de N-[6-(2-{4-[(E)-3-(2-metoxifenil)alil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 268-271°C (descomposición)

Ejemplo comparativo 359

Hidrobromuro de N-[6-(2-{4-[(E)-3-(2-metoxifenil)alil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

- 15 Punto de fusión: 187-190°C

Ejemplo 360

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(4-etoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 235-238°C (descomposición)

- 20 **Ejemplo 361**

Metanosulfonato de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(4-etoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metilbenzamida

Punto de fusión: 168-170°C

Ejemplo comparativo 362

- 25 Dihidrobromuro de N-(4-metil-6-[1-metil-2-(4-piridin-4-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 228-232°C (descomposición)

Ejemplo 363

- 30 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-etoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 231-234°C

Ejemplo 364

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(4-etoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}-4-metilpiridin-3-il)benzamida

- 35 Punto de fusión: 197-199°C

Ejemplo 365

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-etoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}-4-metilpiridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 163-166°C

- 40 **Ejemplo 366**

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(4-etoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}-4-metilpiridin-3-il)-

N-metilbenzamida

Punto de fusión: 201-204°C

Ejemplo 367

5 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}-2-metilpiridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 206-208°C

Ejemplo 368

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-etoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}-2-metilpiridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

10 Punto de fusión: 188-191°C

Ejemplo 369

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 249-252°C (descomposición)

15 **Ejemplo 370**

Maleato de 3,4-dicloro-N-metil-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 163-164°C

Ejemplo 371

20 Oxalato de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(4-etoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxil-2-metilpiridin-3-il)benzamida

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,31 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 2,25 (3H, s), 2,66 (4H, brs), 3,69 (2H, s), 3,74 (4H, brs), 3,77 (3H, s), 4,02 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 6,64 (1H, s), 6,74 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,90 (2H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,05 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,9 Hz), 7,26 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,34 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 7,53 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,70 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,79 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,93 (1H, dd, *J* = 1,9 Hz, 8,4 Hz), 8,19 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 10,03 (1H, s).

Ejemplo 372

Maleato de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(4-etoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}-2-metilpiridin-3-il)-N-metilbenzamida

Punto de fusión: 131-132°C

30 **Ejemplo 373**

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(3-etoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 225-227°C

Ejemplo 374

35 Maleato de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(3-etoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metilbenzamida

Punto de fusión: 99-100°C

Ejemplo 375

40 Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(4-metoximetilbencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 244-249°C (descomposición)

Ejemplo 376

Maleato de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(4-metoximetilbencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metilbenzamida

Punto de fusión: 100-101°C

Ejemplo comparativo 377

- 5 Dioxalato de N-{2-metil-6-[1-metil-2-(4-piridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,26 (3H, s), 2,77 (4H, brs), 3,77 (4H, brs), 3,79 (3H, s), 3,93 (2H, s), 6,68 (1H, s), 6,76 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,07 (1H, dd, *J* = 2,4 Hz, 8,9 Hz), 7,32-7,36 (2H, m), 7,50 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,57 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,73 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,83 (1H, dt, *J* = 1,9 Hz, 7,6 Hz), 7,92 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,17 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,56 (1H, dd, *J* = 0,8 Hz, 4,9 Hz), 10,22 (1H, s).

Ejemplo comparativo 378

Dihidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(5-etoxipiridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 218-220°C

- 15 **Ejemplo comparativo 379**

Maleato de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(5-etoxipiridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metilbenzamida

Punto de fusión: 98-99°C

Ejemplo 380

- 20 N-(2-{2-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}pirimidin-5-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 179-180°C

Ejemplo 381

Maleato de N-(2-{2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}pirimidin-5-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

- 25 Punto de fusión: 160-161°C

Ejemplo comparativo 382

N-{2-[1-Metil-2-(4-piridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-5-iloxi}pirimidin-5-il}-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 181-182°C

Ejemplo 383

- 30 Maleato de N-(2-{2-[4-(4-cianobencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}pirimidin-5-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 154-156°C

Ejemplo 384

3,4-Dicloro-N-(2-{2-[4-(4-etoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}pirimidin-5-il)benzamida

- 35 Punto de fusión: 156-157°C

Ejemplo comparativo 385

3,4-Dicloro-N-{2-[1-metil-2-(4-piridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-5-iloxi}pirimidin-5-il}benzamida

Punto de fusión: 161-163°C

Ejemplo comparativo 386

- 40 Dihidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(5-cianopiridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 216-219°C

Ejemplo comparativo 387

Maleato de N-(6-{2-[4-(5-metoxipiridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

5 Punto de fusión: 143-144°C

Ejemplo comparativo 388

Dihidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(5-metoxipiridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 223-225°C

10 **Ejemplo comparativo 389**

Maleato de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(5-metoxipiridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metilbenzamida

Punto de fusión: 155-156°C

Ejemplo 390

15 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-etilbencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 239-241°C

Ejemplo 391

20 Oxalato de N-(6-{2-[4-(4-etilbencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 167-169°C

Ejemplo comparativo 392

Dioxalato de N-(6-[1-metil-2-((*R*)-2-metil-4-piridin-2-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

25 Punto de fusión: 128-130°C

Ejemplo 393

Oxalato de N-(6-{2-[(*R*)-4-(4-metoxibencil)-2-metilpiperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxilpiridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 161-163°C

30 **Ejemplo 394**

Oxalato de N-(6-{2-[(*R*)-4-(4-metoxibencil)-2-metilpiperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 126-130°C

Ejemplo comparativo 395

35 Dioxalato de N-metil-N-(6-[1-metil-2-((*R*)-2-metil-4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,35 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 2,26-2,44 (2H, m), 2,79 (1H, d, *J* = 11,1 Hz), 2,96 (1H, d, *J* = 11,1 Hz), 3,36 (4H, s), 3,68-3,84 (5H, m), 4,09 (1H, brs), 4,50 (1H, brs), 6,57 (1H, s), 6,91 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,93 (1H, d, *J* = 2,2 Hz, 8,9 Hz), 7,24 (1H, d, *J* = 1,9 Hz), 7,31 (1H, dd, *J* = 4,9 Hz, 6,2 Hz), 7,49 (2H, d, *J* = 3,8 Hz), 7,52 (2H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,67 (2H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,77-7,85 (2H, m), 7,91 (1H, s), 8,52 (1H, dd, *J* = 1,1 Hz, 4,6 Hz).

Ejemplo 396

Oxalato de N-(6-{2-[(*S*)-4-(4-metoxibencil)-2-metilpiperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-

trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 159-160°C

Ejemplo comparativo 397

5 Dioxalato de N-{6-[1-metil-2-((S)-2-metil-4-piridin-2-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 126-127°C

Ejemplo 398

Oxalato de N-(6-{2-[(S)-4-(4-metoxibencil)-2-metilpiperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

10 Punto de fusión: 134-136°C

Ejemplo comparativo 399

Dioxalato de N-metil-N-{6-[1-metil-2-((S)-2-metil-4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,35 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 2,22-2,30 (1H, m), 2,38 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 2,77 (1H, d, *J* = 11,3 Hz), 2,94 (1H, d, *J* = 11,3 Hz), 3,36 (4H, s), 3,66-3,81 (5H, m), 4,07 (1H, brs), 4,49 (1H, brs), 6,57 (1H, s), 6,92 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 6,93 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,6 Hz), 7,24 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 7,30 (1H, ddd, *J* = 1,1 Hz, 5,1 Hz, 7,6 Hz), 7,49-7,52 (3H, m), 7,67 (2H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,77-7,85 (3H, m), 7,91 (1H, s), 8,52 (1H, dd, *J* = 0,8 Hz, 4,9 Hz).

Ejemplo 400

20 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 229-231°C

Ejemplo 401

Maleato de N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

25 Punto de fusión: 146-147°C

Ejemplo 402

Hidrobromuro de N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 255-257°C

30 **Ejemplo 403**

Maleato de N-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 137-139°C

Ejemplo comparativo 404

35 Dihidrobromuro de N-{4-metil-6-[1-metil-2-(4-piridin-3-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 215-217°C

Ejemplo comparativo 405

40 Dioxalato de N-{4-metil-6-[1-metil-2-(4-piridin-2-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,24 (3H, s), 2,74 (4H, brs), 3,75 (4H, brs), 3,78 (3H, s), 3,90 (2H, s), 6,66 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,05 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,9 Hz), 7,31-7,35 (1H, m), 7,49 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,56 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,82 (1H, dt, *J* = 1,9 Hz, 7,6 Hz), 7,92 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,01 (1H, s), 8,17 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,55 (1H, d, *J* = 4,1 Hz), 10,20 (1H,

s).

Ejemplo 406

Hidrobromuro de N-[6-(2-{4-[4-(2,2-difluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

5 Punto de fusión: 196-200°C

Ejemplo 407

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-[6-(2-{4-[4-(2,2-difluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]benzamida

Punto de fusión: 241-245°C

10 **Ejemplo 408**

Maleato de N-[6-(2-{4-[4-(2-fluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 152-154°C

Ejemplo 409

15 Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-[6-(2-{4-[4-(2-fluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]benzamida

Punto de fusión: 240-243°C

Ejemplo 410

20 Maleato de N-(6-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 140-142°C

Ejemplo 411

Maleato de N-metil-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propilbencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

25 Punto de fusión: 132-134°C

Ejemplo 412

Maleato de N-(6-{2-[4-(4-isopropil-bencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 129-131°C

30 **Ejemplo 413**

Maleato de N-metil-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 144-147°C.

Ejemplo 414

35 Maleato de N-metil-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-octiloxibencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 125-126°C

Ejemplo 415

40 Maleato de N-(6-{2-[4-(4-metoximetilbencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 137-139°C

Ejemplo 416

Maleato de N-(6-{2-[4-(4-isobutilbencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 147-149°C

5 **Ejemplo comparativo 417**

Maleato de N-(6-{2-[4-(5-etoxipiridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 129-130°C

Ejemplo 418

10 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(3-etoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 234-236°C

Ejemplo 419

15 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-etoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 241-243°C

Ejemplo 420

Hidrobromuro de N-metil-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

20 Punto de fusión: 246-248°C

Ejemplo 421

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 251-253°C

25 **Ejemplo 422**

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 229-230°C

Ejemplo comparativo 423

30 Maleato de N-(6-{2-[4-(6-etoxipiridin-3-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 145-151°C

Ejemplo comparativo 424

35 Maleato de N-(6-{2-[4-(6-isopropoxipiridin-3-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 157-159°C

Ejemplo 425

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-cianobencil)piperazin-1-carbonil]-1,4-dimetil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

40 Punto de fusión: 249-252°C

Ejemplo 426

N-(6-{2-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1,4-dimetil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 184-186°C

5 **Ejemplo 427**

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-etoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1,4-dimetil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 224-226°C

Ejemplo 428

10 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-isopropilbencil)piperazin-1-carbonil]-1,4-dimetil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 225-229°C

Ejemplo 429

15 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-isopropilbencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 255-258°C

Ejemplo 430

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-isobutilbencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

20 Punto de fusión: 262-265°C

Ejemplo 431

Hidrobromuro de N-metil-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propilbencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 255-257°C

25 **Ejemplo 432**

Dihidrobromuro de N-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 211-212°C

Ejemplo 433

30 Oxalato de N-(6-{2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}-4-metilpiridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 144-147°C

Ejemplo 434

35 Hidrobromuro de N-(6-{1,4-dimetil-2-[4-(4-propoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 204-208°C

Ejemplo 435

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1,4-dimetil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

40 Punto de fusión: 224-226°C

Ejemplo 436

Hidrobromuro de N-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 225,0-226,4°C

5 **Ejemplo 437**

Hidrobromuro de N-[6-(2-{4-[4-(2,2-difluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 218,4-219,9°C

Ejemplo 438

10 Hidrobromuro de N-[6-(2-{4-[4-(2-fluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 215,3-216,6°C

Ejemplo 439

15 Oxalato de N-(6-{2-[4-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 155,7-156,9°C

Ejemplo 440

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

20 Punto de fusión: 243,3-245,1°C

Ejemplo 441

N-(6-{2-[4-(2,2-Difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1,4-dimetil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 97,9-99,5°C

25 **Ejemplo 442**

N-(6-{2-[4-(4-Difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1,4-dimetil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 150,5-151,9°C

Ejemplo 443

30 Hidrobromuro de N-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-encil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 245,4-247,6°C

Ejemplo comparativo 444

35 Maleato de N-(6-{2-[4-(6-isopropoxipiridin-3-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 156,8-157,4°C

Ejemplo 445

Hidrobromuro de N-[6-(2-{4-[4-(2-fluoro-1-fluorometiletoxi)encil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

40 Punto de fusión: 230,8-231,4°C

Ejemplo 446

Hidrobromuro de N-metil-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-trifluorometoxibencil)-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 237-239°C

5 **Ejemplo 447**

Hidrobromuro de 2-cloro-N-[6-(2-(4-{4-(2-fluoroetoxi)bencil}piperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 223,6-225,4°C

Ejemplo 448

10 Hidrobromuro de 2-cloro-N-[6-(2-(4-{4-(2,2-difluoroetoxi)bencil}piperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 232,4-232,8°C

Ejemplo 449

15 Hidrobromuro de 2-cloro-N-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil}piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 239,5-240,6°C

Ejemplo 450

Hidrobromuro de 2-cloro-N-metil-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

20 Punto de fusión: 238,6-240,1°C

Ejemplo 451

Hidrobromuro de 2-cloro-N-(6-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 248,3-252,3°C

25 **Ejemplo 452**

Hidrobromuro de 2-cloro-N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 238,6-243,9°C

Ejemplo comparativo 453

30 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(6-isopropoxipiridin-3-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 251,3-254,8°C

Ejemplo 454

35 Hidrobromuro de N-(6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 264,0-265,6°C

Ejemplo 455

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

40 Punto de fusión: 273,6-275,9°C

Ejemplo 456

Hidrobromuro de N-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometoxibenzamida

Punto de fusión: 227,4-229,2°C

5 **Ejemplo 457**

Hidrobromuro de N-[6-(2-{4-[4-(2,2-difluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-N-metil-4-trifluorometoxibenzamida

Punto de fusión: 222,8-226,8°C

Ejemplo 458

10 Hidrobromuro de N-[6-(2-{4-[4-(2-fluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-N-metil-4-trifluorometoxibenzamida

Punto de fusión: 220,8-221,6°C

Ejemplo 459

15 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-hidroxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 241,4-242,7°C

Ejemplo 460

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-isopropoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

20 Punto de fusión: 236,8-243,8°C

Ejemplo 461

Hidrobromuro de N-[6-(2-{4-[4-(2-fluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,18-3,45 (4H, m), 3,82 (3H, s), 3,91 (4H, brs), 4,23 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 4,33 (1H, t, *J* = 4,0 Hz), 4,46 (2H, brs), 4,67 (1H, t, *J* = 3,8 Hz), 4,84 (1H, t, *J* = 3,8 Hz), 6,76 (1H, s), 7,04 (2H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,08 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,2 Hz), 7,10 (1H, s), 7,37 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 7,47 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,59 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,93 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,16 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,18 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,7 Hz), 8,47 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 9,85 (1H, brs), 10,59 (1H, s).

Ejemplo 462

30 Hidrobromuro de N-[6-(2-{4-[4-(2,2-difluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 229,1-230,8°C

Ejemplo 463

35 Hidrobromuro de N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 236,8-237,5°C

Ejemplo 464

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-[6-(2-{4-[4-(2-fluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]benzamida

40 Punto de fusión: 232,4-234,2°C

Ejemplo 465

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-benzamida

Punto de fusión: 251,8-253,5°C

Ejemplo comparativo 466

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(6-isopropoxipiridin-3-ilmetil)-piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-benzamida

5 Punto de fusión: 236,9-240,4°C

Ejemplo 467

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il-metil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 253,0-254,8°C

10 **Ejemplo 468**

Hidrobromuro de N-[6-(2-[4-[4-(2-fluoro-1-fluorometiletoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 262,9-264,7°C

Ejemplo 469

15 Hidrobromuro de N-[6-(2-[4-[4-(2-fluoro-1-fluorometiletoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,19 (4H, brs), 3,82 (3H, s), 4,35-4,47 (4H, s), 4,56-4,69 (2H, m), 4,73-4,86 (2H, m), 4,94-5,09 (1H, m), 6,76 (1H, s), 7,02 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,08 (1H, dd, *J* = 8,1 Hz, 2,7 Hz), 7,16 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,37 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,46 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,58 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,93 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,17 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,18 (1H, dd, *J* = 8,1 Hz, 2,7 Hz), 8,47 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 9,81 (1H, s), 10,58 (1H, s).

Ejemplo 470

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-[6-(2-[4-[4-(2-fluoro-1-fluorometiletoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]benzamida

Punto de fusión: 242,8-243,9°C

25 **Ejemplo 471**

Hidrobromuro de N-metil-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometoxibenzamida

Punto de fusión: 240-242°C

Ejemplo 472

30 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometoxibenzamida

Punto de fusión: 237,2-238,5°C

Ejemplo 473

35 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometoxibenzamida

Punto de fusión: 226-229°C

Ejemplo 474

Hidrobromuro de N-[6-(1-metil-2-[4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

40 Punto de fusión: 269,0-270,3°C

Ejemplo 475

Hidrobromuro de N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-

trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 254,0-255,7°C

Ejemplo 476

5 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 258,7-259,6°C

Ejemplo 477

10 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 265,6-268,3°C

Ejemplo 478

15 Hidrobromuro de N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propilbencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 267,0-268,2°C

Ejemplo 479

Hidrobromuro de N-[6-(2-{4-[4-(2,2-difluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 260,7-261,2°C

Ejemplo 480

20 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 246,6-248,1°C

Ejemplo 481

25 Hidrobromuro de N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 234,7-235,1°C

Ejemplo 482

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-[6-(2-{4-[4-(2-fluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metilbenzamida

30 Punto de fusión: 186,9-188,8°C

Ejemplo 483

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-[6-(2-{4-[4-(2,2-difluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metilbenzamida

Punto de fusión: 182,4-184,6°C

35 **Ejemplo 484**

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)]benzamida

Punto de fusión: 197,1-201,5°C

Ejemplo 485

40 Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-[6-(2-{4-[4-(2-fluoro-1-fluorometiletoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metilbenzamida

Punto de fusión: 188,2-191,8°C

Ejemplo 486

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metilbenzamida

5 Punto de fusión: 220,2-223,5°C

Ejemplo 487

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-metil-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 204,9-208,5°C

10 **Ejemplo 488**

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metilbenzamida

Punto de fusión: 185,6-189,3°C

Ejemplo 489

15 Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il-metil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metilbenzamida

Punto de fusión: 225,4-227,1°C

Ejemplo comparativo 490

20 Hidrocloruro de N-{6-[2-(4-isobutilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 253,1-254,5°C

Ejemplo comparativo 491

Hidrocloruro de N-{6-[2-(4-isobutilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 270,2-272,2°C

25 **Ejemplo 492**

Hidrocloruro de 2-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 217,4-218,3°C

Ejemplo 493

30 Hidrocloruro de N-[6-(2-{4-[4-(2-fluoro-1-fluorometiletoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-2-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 192,5-195,4°C

Ejemplo 494

35 Hidrocloruro de N-(6-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-2-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 197,7-199,3°C

Ejemplo 495

Hidrocloruro de N-(6-{2-[4-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-2-metil-4-trifluorometilbenzamida

40 Punto de fusión: 207,9-211,5°C

Ejemplo 496

Hidrocloruro de N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-2-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 204,9-205,7°C

Ejemplo 497

- 5 Hidrocloruro de N-[6-(2-{4-[4-(2,2-difluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-2-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 203,9-206,3°C

Ejemplo 498

- 10 Hidrocloruro de N-(6-{2-[4-(4-hidroxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 227,1-229,4°C

Ejemplo 499

3,4-Dicloro-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-bencenosulfonamida

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,48 (4H, brs), 3,51 (2H, s), 3,76 (7H, s), 4,35 (2H, q, *J* = 8,1 Hz), 6,56 (1H, d, *J* = 0,7 Hz), 6,84-6,90 (4H, m), 6,92-6,93 (1H, m), 7,08 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,26-7,30 (2H, m), 7,50-7,60 (4H, m), 7,73 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 7,82 (1H, t, *J* = 1,2 Hz).

Ejemplo 500

- 20 3,4-Dicloro-N-[6-(2-{4-[4-(2,2-difluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)]bencenosulfonamida

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,41 (4H, brs), 3,43 (2H, s), 3,68 (7H, s), 4,11 (2H, td, *J* = 13,0 Hz, 4,2 Hz), 6,01 (1H, tt, *J* = 55,2 Hz, 4,1 Hz), 6,49 (1H, s), 6,76-6,83 (4H, m), 7,01 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,18-7,21 (3H, m), 7,43-7,52 (4H, m), 7,66 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 7,75 (1H, s).

Ejemplo 501

- 25 3,4-Dicloro-N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-bencenosulfonamida

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,49 (4H, brs), 3,53 (2H, s), 3,74-3,79 (7H, m), 6,51 (1H, t, *J* = 74,0 Hz), 6,56 (1H, d, *J* = 1,0 Hz), 6,78-6,89 (3H, m), 7,09 (3H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,33 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,47-7,60 (4H, m), 7,73-7,74 (1H, m), 7,82 (1H, d, *J* = 1,3 Hz).

- 30 **Ejemplo 502**

3,4-Dicloro-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)]bencenosulfonamida

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,04 (3H, t, *J* = 7,4 Hz), 1,81 (2H, td, *J* = 14,1 Hz, 7,1 Hz), 2,48 (4H, brs), 3,49 (2H, s), 3,75 (7H, s), 3,92 (2H, t, *J* = 6,6 Hz), 6,56 (1H, s), 6,85-6,89 (4H, m), 7,08 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,21-7,26 (3H, m), 7,50-7,60 (4H, m), 7,13 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 7,82 (1H, s).

- 35 **Ejemplo 503**

Hidrocloruro de N-[6-(2-{4-[4-(2,2-difluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-2-fluoro-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 226,4-228,6°C

Ejemplo 504

- 40 Hidrocloruro de N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-2-fluoro-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 228,7-230,4°C

Ejemplo 505

Hidrocloruro de 2-fluoro-N-metil-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-

4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 247,1-249,2°C

Ejemplo 506

5 3,4-Dicloro-N-[6-(2-[4-[4-(2-fluoro-1-fluorometiletoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-N-metilbencenosulfonamida

Punto de fusión: 157,7-160,2°C

Ejemplo 507

3,4-Dicloro-N-(6-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metilbencenosulfonamida

10 Punto de fusión: 186,8-187°C

Ejemplo 508

3,4-Dicloro-N-(6-{2-[4-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il-metil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metilbencenosulfonamida

Punto de fusión: 149,9-151,3°C

15 **Ejemplo 509**

N-[6-(1-Metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbencenosulfonamida

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,48 (4H, brs), 3,51 (2H, s), 3,76-3,79 (7H, m), 4,35 (2H, q, *J* = 8,1 Hz), 6,56 (1H, s), 6,85-6,96 (5H, m), 7,09 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,27-7,30 (2H, m), 7,54-7,60 (2H, m), 7,70-7,73 (3H, m), 7,85 (2H, d, *J* = 8,2 Hz).

20 **Ejemplo 510**

N-(6-{2-[4-(4-Difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbencenosulfonamida

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,51 (4H, brs), 3,55 (2H, s), 3,74-3,79 (7H, m), 6,51 (1H, t, *J* = 73,7 Hz), 6,56 (1H, s), 6,82-6,88 (2H, m), 7,09 (4H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,34 (2H, d, *J* = 5,9 Hz), 7,52-7,59 (2H, m), 7,67-7,74 (3H, m), 7,84 (2H, d, *J* = 8,2 Hz).

Ejemplo 511

Hidrobromuro de N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbencenosulfonamida

Punto de fusión: 223,7-224,8°C

30 **Ejemplo 512**

3,4-Dicloro-N-[6-(2-[4-[4-(2,2-difluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-N-metilbencenosulfonamida

Punto de fusión: 168,4-168,6°C

Ejemplo 513

35 3,4-Dicloro-N-[6-(2-[4-[4-(2-fluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-N-metilbencenosulfonamida

Punto de fusión: 195,2-196,8°C

Ejemplo 514

40 3,4-Dicloro-N-(6-{2-[4-(4-ciclopropilmetoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metilbencenosulfonamida

Punto de fusión: 194,1-195,8°C

Ejemplo 515

3,4-Dicloro-N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metilbencenosulfonamida

Punto de fusión: 143,4-147,2°C

Ejemplo 516

5 3,4-Dicloro-N-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(3-metilbutoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-bencenosulfonamida

Punto de fusión: 145,9-147,1°C

Ejemplo comparativo 517

10 3,4-Dicloro-N-(6-{2-[4-(6-isopropoxipiridin-3-ilmetil)-piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-N-metilbencenosulfonamida

Punto de fusión: 179,1-179,7°C

Ejemplo 518

Hidrocloruro de N-(6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4,N-dimetilbencenosulfonamida

15 Punto de fusión: 242-249°C

Ejemplo 519

Hidrocloruro de N-metil-N-[2-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}pirimidin-5-il)-4-trifluorometilbenzamida

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,16 (2H, brs), 3,39 (3H, s), 3,35-3,45 (4H, m), 3,64 (2H, brs), 3,73 (3H, s), 4,34-4,44 (2H, m), 4,82 (2H, q, *J* = 8,9 Hz), 6,80 (1H, s), 6,84 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,17 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,38 (1H, s), 7,52-7,63 (5H, m), 7,72-7,74 (2H, m), 8,58 (2H, brs), 10,56 (1H, brs).

Ejemplo 520

Hidrocloruro de N-[2-(2-{4-[4-(2-fluoro-1-fluorometiletoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}pirimidin-5-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,16 (2H, brs), 3,39 (3H, s), 3,35-3,46 (4H, m), 3,64 (2H, brs), 3,73 (3H, s), 4,32-4,44 (2H, s), 4,56-4,69 (2H, m), 4,73-4,85 (2H, m), 4,95-5,09 (1H, m), 6,80 (1H, s), 6,86 (1H, d, *J* = 7,0 Hz), 7,15 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,38 (1H, s), 7,50-7,60 (5H, m), 7,72 (2H, brs), 8,58 (2H, brs), 10,55 (1H, brs).

Ejemplo 521

30 Hidrocloruro de N-(2-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}pirimidin-5-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,26 (3H, s), 1,28 (3H, s), 3,14 (2H, brs), 3,39 (3H, s), 3,35-3,49 (4H, m), 3,60-3,64 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,29-4,43 (2H, m), 4,62-4,70 (1H, m), 6,79 (1H, s), 6,85 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,00 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,20 (1H, brs), 7,377 (1H, s), 7,48 (2H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,57-7,63 (3H, m), 7,72-7,81 (2H, m), 8,58 (2H, brs), 10,80 (1H, brs).

Ejemplo 522

Hidrocloruro de N-[2-(2-{4-[4-(2,2-difluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}pirimidin-5-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,17 (2H, brs), 3,39 (3H, s), 3,36-3,47 (4H, m), 3,60-3,69 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,18-4,67 (4H, m), 6,40 (1H, t, *J* = 57,0 Hz), 6,80 (1H, s), 6,82-6,98 (1H, m), 6,97 (1H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,12 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,26 (1H, d, *J* = 6,8 Hz), 7,35-7,38 (1H, m), 7,51 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,57-7,63 (3H, m), 7,72-7,74 (2H, m), 8,58 (2H, s), 10,40 (1H, s).

Ejemplo 523

N-[6-(2-{4-[4-(2-Fluoro-1-fluorometiletoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4,N-dimetilbencenosulfonamida

45 Punto de fusión: 116,5-116,6°C

Ejemplo 524

N-[6-(2-{4-[4-(2,2-Difluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4,N-dimetilbencenosulfonamida

Punto de fusión: 121,9-122,5°C

5 **Ejemplo 525**

N-(6-{2-[4-(4-Isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4,N-dimetilbencenosulfonamida

Punto de fusión: 140,9-145,8°C

Ejemplo 526

10 Hidrocloruro de N-(6-{2-[4-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4,N-dimetilbencenosulfonamida

Punto de fusión: 240-243°C

Ejemplo 527

15 N-Metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2-trifluoroetoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbencenosulfonamida

Punto de fusión: 191,8-194,4°C

Ejemplo 528

3,4-Dicloro-N-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

20 Punto de fusión: 174,8-175,8°C

Ejemplo 529

Hidrocloruro de 4,N-dimetil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

Punto de fusión: 239,1-239,8°C

25 **Ejemplo 530**

N-(6-{2-[4-(4-Ciclopropilmetoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4,N-dimetilbencenosulfonamida

Punto de fusión: 135,6-138,6°C

Ejemplo 531

30 N-[6-(2-{4-[4-(2-Fluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4,N-dimetilbencenosulfonamida

Punto de fusión: 138,7-139,8°C

Ejemplo 532

35 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4,N-dimetilbencenosulfonamida

Punto de fusión: 214,5-218,5°C (descomposición)

Ejemplo 533

Hidrobromuro de 4,N-dimetil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(3-metilbutoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida

40 Punto de fusión: 236,5-238,3°C (descomposición)

Ejemplo comparativo 534

N-(6-{2-[4-(6-Isopropoxipiridin-3-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4,N-dimetil-bencenosulfonamida

Punto de fusión: 131,1-132,8°C

5 Ejemplo 535

2-Cloro-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,03 (3H, t, *J* = 8,6 Hz), 1,73-1,86 (2H, m), 2,44 (4H, s), 3,47 (2H, s), 3,68 (7H, s), 3,91 (2H, t, *J* = 6,5 Hz), 6,49 (1H, s), 6,83-6,90 (4H, m), 7,06 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,21 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,47 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,58 (3H, dd, *J* = 14,0 Hz, 8,4 Hz), 8,09 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,6 Hz), 8,30 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 9,09 (1H, s).

Ejemplo 536

Hidrocloruro de 2-cloro-N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 235,5-236,1°C

15 Ejemplo 537

Hidrobromuro de 2-cloro-N-[6-(2-{4-[4-(2-fluoro-1-fluorometiletoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 239,8-240,8°C

Ejemplo 538

20 Hidrocloruro de 2-cloro-N-[6-(2-{4-[4-(2,2-difluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 232,5-233,5°C

Ejemplo 539

25 Hidrocloruro de 2-fluoro-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 264,0-266,3°C

Ejemplo 540

Hidrocloruro de 2-fluoro-N-(6-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

30 Punto de fusión: 267,6-268,2°C

Ejemplo 541

Hidrocloruro de N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-2-fluoro-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 265,3-265,8°C

35 Ejemplo 542

Hidrocloruro de N-[6-(2-{4-[4-(2,2-difluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-2-fluoro-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 272,3-275,0°C

Ejemplo 543

40 Hidrocloruro de 2-fluoro-N-[6-(2-{4-[4-(2-fluoro-1-fluorometiletoxi)bencil]-piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 267,3-267,7°C

Ejemplo 544

Hidrobromuro de 2-metil-N-[2-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi)pirimidin-5-il]-4-trifluorometilbenzamida

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,48 (3H, s), 3,12-3,44 (6H, m), 3,76 (3H, s), 4,37 (2H, s), 4,46-4,51 (2H, m), 4,82 (2H, q, *J* = 8,8 Hz), 6,82 (1H, s), 6,96 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,1 Hz), 7,18 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,44 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,52 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,66 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,72-7,74 (3H, m), 8,91 (2H, s), 9,95 (1H, brs), 10,77 (1H, s).

Ejemplo 545

Hidrobromuro de N-[2-(2-{4-[4-(2-fluoro-1-fluorometiletoxi)encil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)pirimidin-5-il]-2-metil-4-trifluorometilbenzamida

- 10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,47 (3H, s), 3,18-3,45 (6H, m), 3,76 (3H, s), 4,35 (2H, s), 4,45-4,50 (2H, m), 4,56-5,11 (5H, m), 6,82 (1H, s), 6,96 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,16 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,44 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,48 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,66 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,72-7,75 (3H, m), 8,91 (2H, s), 9,89 (1H, brs), 10,77 (1H, s).

Ejemplo 546

- 15 N-(2-{2-[4-(4-Isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}pirimidin-5-il)-2-metil-4-trifluorometilbenzamida

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,32 (3H, s), 1,35 (3H, s), 2,47 (4H, brs), 2,53 (3H, s), 3,48 (2H, brs), 3,75 (4H, brs), 3,76 (3H, s), 4,47-4,60 (1H, m), 6,56 (1H, s), 6,85 (2H, dt, *J* = 9,3 Hz, 2,5 Hz), 6,97 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,18 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,21 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,51-7,64 (4H, m), 7,77 (1H, s), 8,86 (2H, s).

Ejemplo comparativo 547

- 20 Producción de N-{6-[2-(4-isobutilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

- A una disolución de N-{6-[1-metil-2-(piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida (250 mg, 0,478 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) se le añadieron 1-bromo-2-metilpropano (0,123 ml, 1,13 mmoles), diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,44 mmoles) y yoduro de sodio (180 mg, 1,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 14 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió agua al residuo y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 40:1) y se solidificó con EtOH (2 ml). El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 100 mg del compuesto del título como un polvo blanco.

Punto de fusión: 200-202°C

- 30 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 547 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo comparativo 548

Dihidrobromuro de N-metil-N-{6-[1-metil-2-(4-piridin-4-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

- 35 Punto de fusión: 196-198°C

Ejemplo 549

Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 218-220°C

- 40 **Ejemplo comparativo 550**

Dihidrobromuro de N-{6-[1-metil-2-(4-piridin-4-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 211-215°C (descomposición)

Ejemplo 551

- 45 Hidrobromuro de N-(6-{2-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 254-257°C

Ejemplo 552

Maleato de N-(6-{2-[4-(4-cianobencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

5 Punto de fusión: 149-152°C

Ejemplo 553

Hidrobromuro de N-metil-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-trifluorometilbencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 254-260°C (descomposición)

10 **Ejemplo comparativo 554**

Dihidrobromuro de 3,4-dicloro-N-metil-N-(6-[1-metil-2-(4-piridin-4-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 204-208°C (descomposición)

Ejemplo comparativo 555

15 Dihidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-[1-metil-2-(4-piridin-4-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 214-219°C (descomposición)

Ejemplo 556

20 Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(4-cianobencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)benzamida

Punto de fusión: 267-272°C (descomposición)

Ejemplo 557

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-(6-{2-[4-(4-cianobencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metilbenzamida

25 Punto de fusión: 238-240°C

Ejemplo comparativo 558

Dihidrobromuro de N-(6-[1-metil-2-(4-piridin-3-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 201-204°C

30 **Ejemplo comparativo 559**

Dihidrobromuro de N-metil-N-(6-[1-metil-2-(4-piridin-3-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 191-193°C

Ejemplo comparativo 560

35 Bismetanosulfonato de N-(6-[1-metil-2-(4-piridin-2-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 137-139°C

Ejemplo comparativo 561

40 Dioxalato de N-metil-N-(6-[1-metil-2-(4-piridin-2-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 114-117°C

Ejemplo comparativo 562

N-{6-[2-(4-Isobutilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 163-164°C

Ejemplo comparativo 563

- 5 Dihidrobromuro de 3,4-dicloro-N-{6-[1-metil-2-(4-piridin-3-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}benzamida

Punto de fusión: 249-252°C (descomposición)

Ejemplo comparativo 564

- 10 Dihidrobromuro de 3,4-dicloro-N-{6-[1-metil-2-(4-piridin-2-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}benzamida

Punto de fusión: 231-233°C (descomposición)

Ejemplo comparativo 565

Dihidrobromuro de N-{2-metil-6-[1-metil-2-(4-piridin-4-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

- 15 Punto de fusión: 223-225°C (descomposición)

Ejemplo comparativo 566

Dioxalato de N-metil-N-{2-metil-6-[1-metil-2-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 117-120°C

- 20 **Ejemplo comparativo 567**

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-{6-[2-(4-isobutilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}benzamida

Punto de fusión: 251-254°C

Ejemplo comparativo 568

- 25 Maleato de N-metil-N-(6-{1-metil-2-[4-(5-metilisoxazol-3-ilmetil)-piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 112-115°C

Ejemplo comparativo 569

Hidrobromuro de N-(6-{1-metil-2-[4-(5-metilisoxazol-3-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

- 30 Punto de fusión: 220-223°C

Ejemplo comparativo 570

Dihidrobromuro de N-(6-{2-[4-(5-cianopiridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 211-215°C

- 35 **Ejemplo 571**

N-(6-{1-Metil-2-[4-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-ilbencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 220,0-220,8°C

Ejemplo comparativo 572

- 40 Hidrobromuro de N-[6-(1-metil-2-[4-[2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-il-metil]piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 218,9-220,8°C

Ejemplo 573

Hidrobromuro de 3,4-dicloro-N-metil-N-(6-{1-metil-2-[4-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-ilbencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-benzamida

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,27 (2H, s), 3,35 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,62 (4H, s), 3,74 (3H, s), 4,49 (2H, s), 6,81 (1H, s), 6,82 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,1 Hz), 7,01 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,22-7,25 (1H, m), 7,29 (1H, d, *J* = 1,4 Hz), 7,57 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,62 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,72 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,85 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,7 Hz), 7,96 (1H, brs), 8,28 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 9,73 (1H, s), 10,06 (1H, s).

Ejemplo 574

- 10 Producción del ácido N-(6-[2-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il)-4,5-dicloroftalámico

A una disolución de [5-(5-aminopiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-il](4-bencilpiperazin-1-il)metanona (1,00 g, 2,26 mmoles) en 1,2-dicloroetano (22 ml) se le añadió anhídrido 4,5-dicloroftálico (0,57 g, 2,62 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 1,5 g del compuesto del título como un polvo blanco.

- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,59 (4H, brs), 3,68 (4H, brs), 3,77 (3H, s), 3,90 (2H, s), 6,63 (1H, s), 6,98 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,03 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,25-7,45 (6H, m), 7,54 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,94 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,07 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,6 Hz), 8,33 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 10,59 (1H, s).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 574 usando materiales de partida apropiados

- 20 **Ejemplo 575**

Ácido N-(6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il)-4,5-dicloroftalámico

- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,56 (4H, brs), 3,68 (4H, brs), 3,77 (2H, s), 3,90 (3H, s), 6,00 (2H, s), 6,63 (1H, s), 6,80 (1H, dd, *J* = 8,1 Hz, 1,5 Hz), 6,82-6,94 (2H, m), 6,98 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,02 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,3 Hz), 7,32 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,54 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,94 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,07 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,7 Hz), 8,33 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 10,61 (1H, s), 13,10 (1H, brs).

Ejemplo 576

Producción de 1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-(4-{5-[(4-trifluorometilfenilamino)metil]piridin-2-iloxi}-2,3-dihidroindol-1-il)etanona

- 30 Se disolvió 1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-[4-(5-hidroximetilpiridin-2-iloxi)-2,3-dihidroindol-1-il]etanona (0,671 g, 1,34 mmoles) en diclorometano (10 ml). Se añadieron a la disolución trietilamina (0,205 ml, 1,47 mmoles), y después cloruro de metanosulfonilo (0,114 g, 1,47 mmoles) con enfriamiento con hielo. La disolución resultante se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadió diclorometano a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó para producir un polvo amorfo marrón pálido (0,778 g). El polvo así obtenido (0,389 g) se mezcló con 4-trifluorometilfenilamina (0,252 ml, 2,01 mmoles), y la mezcla se agitó durante 16 horas, seguido de agitación durante 2 horas a 80°C. Tras enfriar con hielo, se añadieron disolución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), acetato de etilo (30 ml) y THF (30 ml), y la mezcla resultante se agitó. Después de que la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 50:1) para producir 0,060 g del compuesto del título como un polvo amorfo amarillo parduzco.

- 40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,41-2,44 (4H, m), 2,84 (2H, t, *J* = 8,2 Hz), 3,40-3,52 (6H, m), 3,64 (2H, brs), 3,88 (2H, s), 4,27 (1H, brs), 4,32 (2H, s), 5,94 (2H, s), 6,29 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 6,44 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,63 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,74-6,76 (2H, m), 6,83-6,87 (2H, m), 7,05-7,11 (1H, m), 7,40 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,64 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,3 Hz), 8,17 (1H, d, *J* = 2,1 Hz).

- 45 **Ejemplo 577**

Producción de fumarato de 2-(6-{1-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-1-(4-trifluorometilfenil)etanona

- 50 A una disolución de 1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-[5-(5-bromopiridin-2-iloxi)indol-1-il]etanona (0,3 g, 0,55 mmoles) en tolueno (10 ml) se le añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (25 mg, 0,03 mmoles) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (38 mg, 0,07 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron a la mezcla de reacción 4'-

(trifluorometil)acetofenona (0,15 g, 0,82 mmoles) y bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (0,16 g, 0,82 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 70-90°C durante 1,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:AcOEt = 1:3 hasta 3:1), y se añadió una cantidad equimolar de ácido fumárico a la sustancia purificada. Tras la eliminación azeotrópica del disolvente residual con EtOH, la mezcla se recrystalizó en acetona y éter dietílico. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 0,14 g del compuesto del título como un polvo marrón pálido.

5
10
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,18-2,54 (4H, m), 2,88-3,76 (6H, m), 4,48 (2H, s), 5,16 (2H, s), 5,98 (2H, s), 6,39 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 6,76 (1H, dd, *J* = 7,9 Hz, 1,4 Hz), 7,25 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,29 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 7,33 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,67 (1H, dd, *J* = 8,5 Hz, 2,3 Hz), 7,93 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,99 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 8,24 (2H, d, *J* = 8,2 Hz).

El siguiente compuesto se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 577 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo 578

15 Fumarato de 1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-(5-{5-[2-(3,4-diclorofenil)-2-oxoetil]piridin-2-iloxi}indol-1-il)etanona

20
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,23-2,68 (4H, m), 3,08-3,61 (6H, m), 4,45 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,00 (2H, s), 6,42 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 6,62 (2H, s), 6,73-6,81 (1H, m), 6,83-6,97 (4H, m), 7,26 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,31 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 7,35 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,66 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,3 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,99 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,01 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 1,9 Hz), 8,27 (1H, d, *J* = 1,9 Hz).

Ejemplo 579

Producción de hidrobromuro de 1-{6-[2-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxil]piridin-3-il}-3-(3,4-diclorofenil)-1-etilurea

25
30
A una disolución de (4-bencilpiperazin-1-il)[5-(5-etil-aminopiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-il]metanona (280 mg, 0,6 mmoles) en THF (6 ml) se le añadió isocianato de 3,4-diclorofenilo (112 mg, 0,6 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en AcOEt, y la capa orgánica se lavó con agua, con NaHCO₃ acuoso saturado y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 50:1) para proporcionar un polvo blanco (240 mg). Este polvo blanco se disolvió en EtOH y se añadió a la disolución ácido bromhídrico al 47% (0,042 ml, 0,36 mmoles). La mezcla de reacción se evaporó a vacío, y el residuo se recrystalizó en AcOEt para proporcionar 155 mg del compuesto del título como un polvo blanco.

Punto de fusión: 172-177°C (descomposición)

35 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 579 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo 580

Hidrobromuro de 1-{6-[2-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxil]piridin-3-il}-1-etil-3-(4-trifluorometilfenil)urea

Punto de fusión: 224-230°C

40 Ejemplo 581

Hidrobromuro de 1-{6-[2-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxil]piridin-3-il}-3-(3,4-diclorofenil)-1-etiltiurea

Punto de fusión: 163-168°C

Ejemplo 582

45 Hidrobromuro de 1-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxil]piridin-3-il}-1-etil-3-(4-trifluorometilfenil)urea

Punto de fusión: 176-179°C

Ejemplo 583

Hidrobromuro de 1-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxil]piridin-3-il}-3-(3,4-

diclorofenil)-1-etilurea

Punto de fusión: 224-228°C

Ejemplo 584

5 Hidrocloruro de 1-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-3-(3,4-diclorofenil)-1-etiltiurea

Punto de fusión: 152-160°C

Ejemplo 585

10 Hidrocloruro de 1-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-3-(3,4-diclorofenil)-1-metilurea

Punto de fusión: 240-243°C

Ejemplo 586

Hidrocloruro de 1-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-1-metil-3-(4-trifluorometilfenil)urea

Punto de fusión: 230-233°C

15 **Ejemplo 587**

Hidrocloruro de 1-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-3-(3,4-diclorofenil)-1-metiltiurea

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,98-3,25 (2H, m), 3,24-3,65 (4H, m), 3,57 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,25 (2H, brs), 4,41 (2H, brs), 6,07 (2H, s), 6,75 (1H, s), 6,99 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,96-7,08 (2H, m), 7,07 (1H, dd, *J* = 9,1 Hz, 2,2 Hz), 7,24 (1H, s), 7,32 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,2 Hz), 7,37 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 7,54 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,57 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,61 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 7,83 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 8,12 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 9,20 (1H, s).

Ejemplo 588

Hidrocloruro de 1-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-1-etil-3-(4-trifluorometilfenil)tiurea

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,15 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 3,00-3,22 (2H, m), 3,23-3,49 (2H, m), 3,54 (1H, brs), 3,80 (3H, s), 4,15 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 4,27 (2H, s), 4,41 (1H, brs), 4,65 (2H, brs), 6,07 (2H, s), 6,74 (1H, s), 6,95-7,07 (2H, m), 7,04 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,07 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,3 Hz), 7,24 (1H, s), 7,38 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,51 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,58 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,62 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,79 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 8,08 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 9,13 (1H, s).

Ejemplo 589

30 Hidrocloruro de 1-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-1-metil-3-(4-trifluorometilfenil)tiurea

Punto de fusión: 202-207°C

Ejemplo 590

35 Producción de hidrobromuro de N-{6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-N-etil-4-trifluorometilbenzamida

40 A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido {6-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi]piridin-3-il}-etilcarbámico (290 mg, 0,47 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y se añadió agua a la mezcla. La mezcla se hizo alcalina con NaOH 5 M y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (2 ml) y se enfrió con hielo. Se añadió trietilamina (0,1 ml, 0,72 mmoles) a la disolución y subsiguientemente cloruro de 4-(trifluorometil)benzoílo (0,09 ml, 0,61 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 1 hora, y se paralizó con agua. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 50:1) para proporcionar un polvo amorfo blanco (230 mg). Este polvo amorfo blanco se disolvió en EtOH (2 ml), y se añadió a la disolución ácido bromhídrico al 47% (0,04 ml, 0,35 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, y el residuo se recrystalizó en EtOH y CH₂Cl₂

para proporcionar 190 mg del compuesto del título como un polvo blanco.

Punto de fusión: 192-195°C

Ejemplo 591

5 Producción de hidrobromuro de 2-hidroxi-N-(6-{2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida

A una disolución de ácido 2-metoximetoxi-4-trifluorometilbenzoico (530 mg, 2,12 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,22 ml, 2,52 mmoles) y DMF seca (2 gotas), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en AcOEt (4 ml). La mitad de esta disolución (2 ml) se añadió gota a gota con enfriamiento con hielo a una disolución de [5-(5-aminopiridin-2-iloxi)-1-metil-1*H*-indol-2-il][4-(4-metoxi-bencil)piperazin-1-il]metanona (400 mg, 0,848 mmoles) y trietilamina (0,15 ml, 1,076 mmoles) en AcOEt (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con CH₂Cl₂ y AcOEt individualmente. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporaron hasta sequedad. Los residuos se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt:acetona = 10:1). La sustancia purificada se disolvió en CH₂Cl₂ (2 ml), y se añadió a la disolución ácido trifluoroacético (2 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la eliminación del disolvente a vacío, se añadieron AcOEt y NaHCO₃ acuoso saturado al residuo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt:acetona = 8:1) para proporcionar un polvo amorfo blanco (120 mg). Este polvo amorfo se disolvió en EtOH (2 ml), y se añadió a la disolución ácido bromhídrico al 47% (0,016 ml, 0,14 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, y el residuo se recristalizó en EtOH para proporcionar 80 mg del compuesto del título como un polvo blanco.

Punto de fusión: 218-221°C (descomposición)

25 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 591 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo 592

Oxalato de 2-hidroxi-(6-{2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

30 Punto de fusión: 171-173°C

Ejemplo comparativo 593

Producción de oxalato de N-[6-(2-{4-[4-(4-metoxibencil)metilamino]-piperidin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

35 A una disolución de dihidrocloruro de (4-metoxibencil)metil(piridin-4-il)amina (390 mg, 1,27 mmoles) en DMF (2 ml) se le añadió trietilamina (0,45 ml, 3,23 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron ácido 1-metil-5-[5-(4-trifluorometilbenzoilamino)-piridin-2-iloxi]-1*H*-indol-2-carboxílico (480 mg, 1,05 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (310 mg, 1,62 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (210 mg, 1,39 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se eliminó a vacío, y al residuo se le añadieron AcOEt y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 40:1). La sustancia purificada se disolvió en DMF seca (4 ml) bajo Ar y se enfrió con hielo. Se añadieron a la disolución yodometano (0,05 ml, 0,803 mmoles) e hidruro de sodio al 60% en aceite (50 mg, 1,25 mmoles), y la mezcla se agitó con enfriamiento con hielo durante 1 hora. La mezcla de reacción se paralizó con agua y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt:acetona = 10:1) para proporcionar un polvo amorfo blanco (170 mg). Este polvo amorfo se disolvió en AcOEt (2 ml). Se añadió ácido oxálico dihidratado (31 mg) a la disolución, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron éter dietílico y acetona. El precipitado resultante se recogió y se secó para proporcionar 140 mg del compuesto del título como un polvo blanco.

Punto de fusión: 121-123°C

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 255 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo 594

Oxalato de N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-2-hidroxi-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 155-160°C

5 **Ejemplo 595**

Producción de hidrobromuro de 2-hidroxi-N-metil-N-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-5-trifluorometilfenílico del ácido acético (460 mg, 0,59 mmoles) en MeOH (5 ml) se le añadió carbonato de potasio (65 mg, 0,47 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla, y la capa acuosa se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 50:1). La sustancia purificada se disolvió en éter dietílico, y se añadió a la disolución una cantidad equimolar de ácido bromhídrico al 47%. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, y después se secó a vacío para proporcionar 0,36 g del compuesto del título como un polvo blanco.

10 A una disolución agitada de éster 2-{metil[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]carbamoil}-5-trifluorometilfenílico del ácido acético (460 mg, 0,59 mmoles) en MeOH (5 ml) se le añadió carbonato de potasio (65 mg, 0,47 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla, y la capa acuosa se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 50:1). La sustancia purificada se disolvió en éter dietílico, y se añadió a la disolución una cantidad equimolar de ácido bromhídrico al 47%. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, y después se secó a vacío para proporcionar 0,36 g del compuesto del título como un polvo blanco.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,17 (3H, s), 3,05-3,55 (6H, m), 3,71 (3H, s), 4,37 (2H, s), 4,30-4,60 (2H, m), 4,82 (2H, q, *J* = 8,0 Hz), 6,73 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 6,80 (1H, s), 6,87 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 6,88 (1H, s), 7,05 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,18 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,24 (1H, s), 7,37 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,53 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,58 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,75 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,92 (1H, s), 9,98 (1H, brs).

Ejemplo 596

Producción de N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)-4-oxi-piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

25 A una disolución de maleato de N-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)-piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida (470 mg, 0,577 mmoles) en AcOEt (10 ml) se le añadió NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó hasta sequedad. A una disolución del residuo en CH₂Cl₂ (12 ml) se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (75%, 139 mg, 0,604 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 5 minutos con enfriamiento con hielo. Después de la adición de NaHCO₃ acuoso saturado, la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 20:1 hasta 1:3) para proporcionar 170 mg del compuesto del título como un polvo amorfo amarillo pálido.

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,07 (2H, brs), 3,11 (2H, d, *J* = 10,2 Hz), 3,23-3,27 (2H, m), 3,47 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,09 (1H, brs), 4,39 (3H, s), 6,54 (1H, t, *J* = 72,9 Hz), 6,56 (1H, s), 6,84 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,04 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, 2,0 Hz), 7,18 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,30 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,36-7,39 (4H, m), 7,50 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,58 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,80 (1H, s).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 596 usando materiales de partida apropiados.

40 **Ejemplo 597**

N-(6-{2-[4-(4-Difluorometoxibencil)-4-oxipiperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-2-fluoro-N-metil-4-trifluorometilbenzamida

Punto de fusión: 151,3-154,4°C

Ejemplo 598

45 N-Metil-N-[6-(1-metil-2-{4-oxi-4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-metanosulfonamida

Punto de fusión: 153,4-155,5°C

Ejemplo 599

50 Producción de N-metil-N-[6-(2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-9-trifluorometilbenzamida

A una disolución de *N*-metil-*N*-[6-(1-metoximetil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperazin-1-carbonil)-1*H*-indol-6-iloxi]piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida (0,24 g, 0,31 mmoles) en MeOH (12 ml) se le añadieron veratrol (0,43 g, 3,1 mmoles) y HCl 2 M (6 ml), y la mezcla se agitó a reflujo durante 7 horas. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt) para proporcionar 0,34 g del compuesto del título como un polvo incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,54 (4H, s), 3,47 (3H, s), 3,51 (2H, s), 3,91 (4H, s), 4,35 (2H, q, *J* = 8,1 Hz), 6,74 (1H, s), 6,84 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,85 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,2 Hz), 6,92 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,15 (1H, s), 7,29 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,40 (3H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,50 (2H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,60 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,80 (1H, s), 9,25 (1H, s).

10 Ensayo farmacológico 1

Efecto inhibitor sobre la síntesis de colágeno (in vitro)

Se suspendieron células LI90, una estirpe de células estrelladas hepáticas humanas, en DMEM (medio de Eagle modificado de Dulbecco) suplementado con 10% de FBS (suero fetal bovino) inactivado, se sembraron en una placa de 12 pocillos y se cultivaron en una incubadora de CO₂ (temperatura preestablecida: 37°C, concentración de CO₂ preestablecida: 5%). Después de cultivarlas durante 24 horas, las células se lavaron con D-PBS (disolución salina tamponada con fosfato de Dulbecco), se colocaron en MEM (medio esencial mínimo de Eagle) suplementado con 0,1% de FBS inactivado, y después se cultivaron en una incubadora de CO₂. Después de cultivarlas durante 3 días, las células se lavaron nuevamente con D-PBS, se colocaron en MEM (medio esencial mínimo de Eagle) suplementado con 0,1% de FBS inactivado, y se trataron con o sin un compuesto de ensayo en presencia de 10 pM de TGF-β1 humano recombinante (factor β1 de crecimiento transformante) en una incubadora de CO₂ durante 16 horas. Después de la incubación, las células se lavaron con D-PBS, y el medio se sustituyó por MEM que contiene 0,25 mM de ascorbato. Entonces se añadió al medio de cultivo un compuesto radiomarcado, ³H-prolina, para radiomarcarse las proteínas de colágeno producidas. Después de cultivar durante 24 horas, se recogió el sobrenadante, y las proteínas de colágeno se extrajeron del sobrenadante como fracciones solubles en ácido. La cantidad de colágeno producido se determinó midiendo la radioactividad contenida en las fracciones. Se calculó la concentración de compuesto de ensayo que produjo una inhibición del 50% [valor de IC₅₀ (nM)] sobre la síntesis de colágeno comparando el recuento de radioactividad en un sobrenadante de células tratadas con compuesto de ensayo con aquel de células no tratadas (control).

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

30 Tabla 1

Compuesto de ensayo	Actividad inhibitora de la síntesis de colágeno IC ₅₀ (nM)
Compuesto del Ejemplo 41	< 10
Compuesto del Ejemplo 43	< 10
Compuesto del Ejemplo Comparativo 232	< 10
Compuesto del Ejemplo 253	< 10
Compuesto del Ejemplo Comparativo 279	< 10
Compuesto del Ejemplo Comparativo 357	< 10
Compuesto del Ejemplo 380	< 10
Compuesto del Ejemplo 401	< 10
Compuesto del Ejemplo Comparativo 424	< 10
Compuesto del Ejemplo 428	< 10
Compuesto del Ejemplo 436	< 10
Compuesto del Ejemplo 473	< 10
Compuesto del Ejemplo Comparativo 547	< 10
Compuesto del Ejemplo Comparativo 572	< 10

Ensayo farmacológico 2

Efecto antiproliferativo sobre células cancerosas (*in vitro*)

La inhibición del crecimiento de células de cáncer hepático humanas (HuH-7) se determinó mediante el método de sulforrodamina B basado en el método de Skehan P. et al. (J Natl Cancer Inst. 1990 Jul 4; 82(13): 1107 - 12). En el estudio, se sembraron células HuH-7 en medio DMEM que contiene 10% de suero fetal bovino en una microplaca de 96 pocillos. Después de una incubación de 24 horas a 37°C en presencia de 5% de dióxido de carbono, se añadió el compuesto de ensayo y las células se incubaron durante otros 5 días. Después de la incubación, se añadió una disolución de ácido tricloroacético para producir la concentración final de 10%, y las células se dejaron reposar a 4°C durante 1 hora para la fijación. Después, las células se lavaron con agua para eliminar el medio y el ácido tricloroacético, y se secaron al aire. Las células secas se almacenaron a 4°C hasta que se tiñeron con sulforrodamina B. A cada pocillo se le añadió una disolución de ácido acético al 1% que contiene sulforrodamina B al 0,4%, y se dejó reposar durante 20 a 30 minutos a temperatura ambiente. Después de desechar el sobrenadante, cada pocillo se lavó con disolución de ácido acético al 1%, y se añadió una disolución 10 mM de Tris (tris-hidroxiaminometano) mientras se agitaba para eluir el colorante recogido por las células. Después, se determinó la densidad óptica a la longitud de onda de medida de 492 nm y la longitud de onda de referencia de 690 nm, y se calculó la diferencia. La actividad de crecimiento celular en cada pocillo se definió como el valor determinado restando la OD en el pocillo de control que no contiene células (la diferencia en absorbancia entre 492 nm y 690 nm) de aquella en el pocillo de ensayo.

La concentración inhibidora del 50% (IC₅₀ (nM)) del compuesto de ensayo se determinó comparando la actividad de crecimiento celular en el pocillo que contiene el compuesto de ensayo con la del control que no contiene el compuesto de ensayo.

La inhibición del crecimiento sobre células de cáncer pancreático humanas (HPAC) también se determinó mediante el método anterior usando HPAC en lugar de HuH-7, y medio RPMI 1640 que contiene 10% de suero fetal bovino en lugar del medio DMEM que contiene 10% de suero fetal bovino.

La inhibición del crecimiento sobre células de leucemia mielocítica crónica humanas (KU812) se determinó mediante un ensayo WST-8 según el método de Singh AK, et al. (Cancer Lett. 1996 Oct 1; 107(1): 109-15). En este método, se sembraron células KU812 en medio RPMI 1640 que contiene 10% de suero fetal bovino en una microplaca de 96 pocillos, y se incubaron a 37°C durante 24 horas en presencia de 5% de dióxido de carbono. Después, se añadió el compuesto de ensayo y las células se incubaron durante otros 5 días. Tras la incubación, se añadieron 15 µl de 5 mM de WST-8 (sal monosódica de (2-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfenil)-2H-tetrazolio), y las células se incubaron durante 2 horas. Después de la incubación durante 2 horas, se añadieron 15 µl de 1% de SDS (dodecilsulfato de sodio) y se determinó la densidad óptica a la longitud de onda de medida de 450 nm y a la longitud de onda de referencia de 630 nm, y se calculó la diferencia. La actividad de crecimiento celular en cada pocillo se definió como el valor determinado restando la OD en el pocillo de control que no contiene células (la diferencia en absorbancia entre 492 nm y 690 nm) de aquella en el pocillo de ensayo.

La concentración inhibidora del 50% (IC₅₀ (nM)) del compuesto de ensayo se determinó comparando la actividad de crecimiento celular en el pocillo que contiene el compuesto de ensayo con aquella del control que no contiene el compuesto de ensayo.

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

40 Tabla 2

Compuesto de ensayo	HuH-7 IC ₅₀ (nM)	HPAC IC ₅₀ (nM)	KU812 IC ₅₀ (nM)
Compuesto del Ejemplo 73	<10	<70	<2
Compuesto del Ejemplo 253	<10	<70	<2
Compuesto del Ejemplo 338	<10	<70	<2
Compuesto del Ejemplo 368	<10	<70	<2
Compuesto del Ejemplo 391	<10	<70	<2
Compuesto del Ejemplo 401	<10	<70	<2
Compuesto del Ejemplo Comparativo 424	<10	<70	<2
Compuesto del Ejemplo 428	<10	<70	<2
Compuesto del Ejemplo 436	<10	<70	<2

Compuesto de ensayo	HuH-7 IC ₅₀ (nM)	HPAC IC ₅₀ (nM)	KU812 IC ₅₀ (nM)
Compuesto del Ejemplo 473	<10	<70	<2
Compuesto del Ejemplo 521	<10	<70	<2
Compuesto del Ejemplo 571	<10	<70	<2

Ensayo farmacológico 3

Efecto antitumoral sobre células de cáncer hepático, HuH-7 (in vivo)

5 Se transplantaron células de cáncer hepático humanas (HuH-7) en ratones SCID (6 hembras/grupo), y se examinó el efecto inhibitor de la invención sobre su crecimiento. En el estudio, se inyectaron subcutáneamente en la axila derecha 0,2 ml de una suspensión celular ajustada para contener $2,5 \times 10^7$ células/ml, para preparar ratones que poseen tumores. Cuando el diámetro tumoral se hizo 5 mm o más, los animales se distribuyeron en grupos basándose en el volumen tumoral. El compuesto de ensayo se administró oralmente como una suspensión en goma arábica al 5%, una vez al día, durante 9 días consecutivos. El grupo de control recibió goma arábica al 5%. Los volúmenes tumorales se midieron al siguiente día de la última administración. El volumen tumoral relativo se determinó calculando la relación del volumen tumoral al día siguiente de la última administración a aquel en la asignación de grupo. La relación de volumen tumoral relativo en el grupo de tratamiento a aquel en el grupo de control (T/C%) se calculó como el índice para el efecto.

15
$$\text{Volumen tumoral relativo} = \frac{\text{Volumen tumoral al día siguiente de la última administración}}{\text{Volumen tumoral en la asignación de grupo}}$$

$$\text{T/C\%} = \left(\frac{\text{Volumen tumoral relativo medio en el grupo de tratamiento}}{\text{Volumen tumoral relativo medio en el grupo de control}} \right) \times 100$$

Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Compuesto de ensayo	dosis (mg/kg/día)	T/C%
Compuesto del Ejemplo 401	10	<50
Compuesto del Ejemplo 445	10	<50
Compuesto del Ejemplo 473	10	<50
Compuesto del Ejemplo 493	10	<50
Compuesto del Ejemplo 521	10	<50

20

Ensayo farmacológico 4

Efecto inhibitor sobre la fosforilación de STAT3 inducida por IL-6 en células de mieloma humanas (in vitro)

25 El efecto inhibitor del compuesto de ensayo sobre la fosforilación de STAT3 (transductor de señal y activador de la transcripción-3) en células de mieloma humanas (U266B1) inducida por interleucina-6 (IL-6) se examinó usando el método modificado de Tochizawa S. et al. (J Immunol Methods. 2006 Jun 30; 313(1-2): 29-37). En el estudio, se sembraron células U266B1 en un medio RPMI 1640 que contiene 10% de suero fetal bovino (FBS) en una placa de 12 pocillos, y se incubó a 37°C durante 2 horas en presencia de dióxido de carbono. Tras la incubación, se añadió IL-6 para producir la concentración de 1 ng/ml, y las células se incubaron a 37°C durante 15 minutos en presencia de dióxido de carbono al 5%. Tras fijar las células mediante la adición de un tampón que contiene formaldehído (Lyse/Fix Buffer, BD Biosciences) a temperatura ambiente durante 10 minutos, la suspensión se centrifugó para eliminar el sobrenadante, y las células se trataron durante 10 minutos con metanol enfriado con hielo, para mejorar la permeabilidad de la membrana celular. Las células se centrifugaron para eliminar metanol, y se lavaron dos veces con disolución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (D-PBS) que contiene suero fetal bovino al 2% (FBS). Se añadió un anticuerpo anti-STAT3 fosforilado (pSTAT3) marcado con fluorescencia (anticuerpo anti-pSTAT3 (Y705) marcado con Alexa Fluor 488, BD, Biosciences) para la tinción en un baño de hielo durante 30 minutos. Las células se lavaron una vez con D-PBS que contiene 2% de FBS, y se suspendieron en D-PBS que contiene 2% de FBS, y se determinó la intensidad de la fluorescencia usando un citómetro de flujo (clasificación FACS, BD Biosciences). La relación de la intensidad de fluorescencia en el grupo de ensayo al grupo de control (T/C) se determinó a partir de la

35

diferencia en la media geométrica de la intensidad de fluorescencia de pSTAT3 entre el grupo de compuesto de ensayo de cada concentración y el grupo de control no estimulado, según la siguiente ecuación definiendo la diferencia en la media geométrica de la intensidad de fluorescencia de pSTAT3 entre el control inducido con IL-6 y el control no estimulado como 100%.

5
$$T/C(\%) = \frac{\text{Media geométrica de la intensidad de fluorescencia de pSTAT3 en las células tratadas con el compuesto de ensayo} - \text{media geométrica de la intensidad de fluorescencia de pSTAT3 en el control no estimulado}}{\text{media geométrica de la intensidad de fluorescencia de pSTAT3 inducido por IL-6 en el control} - \text{media geométrica de la intensidad de fluorescencia de pSTAT3 en el control no estimulado}} \times 100.$$

10 La concentración del compuesto de ensayo que muestra fosforilación de STAT3 a 50% (IC₅₀; concentración del compuesto de ensayo que corresponde a 50% de T/C(%)) se determinó usando los valores de T/C(%) a las concentraciones respectivas, y se definió como el índice para la actividad inhibidora.

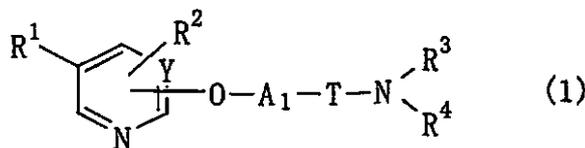
Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

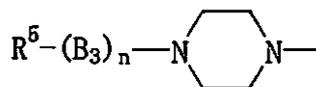
Compuesto de ensayo	Actividad inhibidora de la fosforilación de STAT3 IC ₅₀ (nM)
Compuesto del Ejemplo 321	<10
Compuesto del Ejemplo 338	<10
Compuesto del Ejemplo 342	<10
Compuesto del Ejemplo 401	<10
Compuesto del Ejemplo 403	<10
Compuesto del Ejemplo Comparativo 417	<10
Compuesto del Ejemplo 420	<10
Compuesto del Ejemplo 421	<10
Compuesto del Ejemplo 436	<10
Compuesto del Ejemplo 445	<10
Compuesto del Ejemplo 493	<10
Compuesto del Ejemplo 507	<10
Compuesto del Ejemplo 525	<10
Compuesto del Ejemplo 526	<10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto heterocíclico o una sal del mismo representado por la Fórmula General (1):

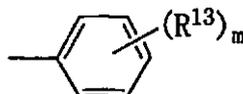


5 en la que R¹ es un grupo R⁵-Z₁-, un grupo R⁵-B-N(R⁶)-, un grupo R⁵-N(R⁶)-B-, un grupo R⁵-N(R⁷)-, un grupo R⁵-N(R⁸)-CO-N(R⁹)-, un grupo R⁵-N(R¹⁰)-CS-N(R¹¹)-, un grupo R⁵-SO₂-N(R¹²)-, un grupo R⁵-CO-B₁-, un grupo R⁵-B₂-CO-N(R^{12a})-, un grupo R⁵-B₉-SO₂-N(R⁴⁷)-, un grupo R⁵-O-B₁₀-SO₂-N(R⁴⁸)- o un grupo representado mediante la Fórmula General:



en la que Z₁ es un grupo alquileo de C₁₋₆ o un grupo alquenileno de C₂₋₆:

10 R⁵ es un grupo heterocíclico de 5 a 15 miembros monocíclico, dicíclico, o tricíclico, saturado o no saturado, que presenta 1 a 4 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno, o átomos de azufre (en el que el anillo heterocíclico puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de entre el grupo constituido por grupo oxo; grupos alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno; grupos alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno; grupos alquilsulfonilo de C₁₋₆; grupos fenilo
15 opcionalmente sustituidos, en el anillo fenilo, con uno o más grupos alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenados; grupos alquiltio de C₁₋₆; grupos pirrolilo; grupos benzoilo; grupos alcanilo de C₁₋₆; grupos alcoxycarbonilo de C₁₋₆; grupos alquildioxi de C₁₋₆; grupos piridilo; y grupos amino que pueden presentar por lo menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por grupos alquilo de C₁₋₆ y grupos alcanilo de C₁₋₆), grupos alquilo de C₁₋₆ opcionalmente halogenados, grupos cicloalquilo, grupo naftilo que puede presentar, en el anillo de naftaleno, 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo de C₁₋₆, átomos de halógeno, y grupos amino opcionalmente sustituidos con por lo menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por grupos alquilo de C₁₋₆ y grupos alcanilo de C₁₋₆, o un grupo representado mediante la
20 Fórmula General:



25 en la que R¹³ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos alcoxi de C₁₋₆, un grupo alcanilo de C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo de C₁₋₆, un grupo alquilo de C₁₋₆ sustituido con un grupo alcoxycarbonilo de C₁₋₆; un grupo ciano, un grupo fenilo, un grupo nitro, un grupo alcanilamino de C₂₋₆, un grupo alquildioxi de C₁₋₆, un grupo fenoxi, un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo de C₁₋₆, un grupo oxazolilo, o un grupo pirrolilo:

m es un número entero de 1 a 5; cuando m es cualquiera de 2 a 5, los 2 a 5 de los R¹³ pueden ser iguales o diferentes;

R⁴⁷ y R⁴⁸ son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆;

35 R⁶ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi de C₁₋₆, un grupo alcanilo de C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo de C₁₋₆, o un grupo fenil-alquilo de C₁₋₆:

B es un grupo -CO- o un grupo alquileo de C₁₋₆;

R⁷ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆;

R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆;

40 R¹² y R^{12a} son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆;

B₁ y B₃ son un grupo alquileo de C₁₋₆;

n es 0 o 1:

B₂ es un grupo alquenileno de C₂₋₆:

B₉ es un grupo alquileno de C₁₋₆ o un grupo alquenileno de C₂₋₆:

B₁₀ es un grupo alquileno de C₁₋₆:

5 R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆:

Y es CH o N:

A₁ es un anillo heterocíclico seleccionado de entre el grupo constituido por grupos indoldiilo y grupos indolindiilo, en el que el anillo heterocíclico puede presentar por lo menos un sustituyente:

T es un grupo -N(R¹⁴)-B₄-CO-, un grupo -B₅-CO- o un grupo -CO-:

10 R¹⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo alcanilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo alquenilo de C₂₋₆, un grupo alcanilo de C₁₋₆ aminosustituido opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo de C₁₋₆, o un grupo alquilsulfonilo de C₁₋₆:

B₄ es un grupo alquileno de C₁₋₆:

15 B₅ es un grupo alquenileno de C₂₋₆ o un grupo alquileno de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxil: y

R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen entre sí, directamente o vía un átomo de nitrógeno, o un átomo de azufre, y forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros, en el que el anillo heterocíclico saturado es un anillo de piperazina con un grupo bencilo que puede tener al menos un sustituyente.

20 2. Compuesto heterocíclico o una sal del mismo según la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo R⁵-SO₂-N(R¹²)- o un grupo R⁵-B-N(R⁶)-, en los que R⁵ es un grupo representado por la Fórmula General;



en la que m, B, R¹³, R¹² y R⁶ son los mismos como se describen anteriormente.

25 3. Compuesto heterocíclico o una sal del mismo según la reivindicación 1, que se selecciona de entre el grupo constituido por:

4, N-Dimetil-N-[6-(2-[4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1 H-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida,

3,4-Dicloro-N-(2-[2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1 H-indol-6-iloxi]pirimidin-5-il)-N-metilbencenosulfonamida,

30 N-[6-(2-[4-[4-(4-Metoxibencil)metilamino]piperidin-1-carbonil]-1-metil-1 H-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida,

2-Cloro-N-(6-[2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1 H-indol-6-iloxi]piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida,

35 N-[6-(2-[4-[4-(2-Fluoro-1-fluorometiletoxi)bencil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1 H-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-N-metil-4-trifluorometoxibenzamida,

N-[6-(2-[4-[4-(E)-3-(4-Metoxifenil)alil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1 H-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida,

N-(2-[2-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1 H-indol-5-iloxi]pirimidin-5-il)-4-trifluorometilbenzamida,

40 N-(6-[2-[4-(4-Difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1 H-indol-5-iloxi]piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida,

N-(6-[2-[4-(6-Isopropoxipiridin-3-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1 H-indol-5-iloxi]piridin-3-il)-N-metil-4-trifluorometilbenzamida,

- N*-(6-{2-[4-(4-Isopropilbencil)piperazin-1-carbonil]-1,4-dimetil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- N*-Metil-*N*-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida,
- 5 *N*-(6-{2-[4-(4-Difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-*N*-metil-4-trifluorometoxibenzamida,
- N*-(6-{2-(4-Isobutilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida,
- N*-[6-(1-Metil-2-{4-[2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-ilmetil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida,
- 10 4-Metoxi-*N*-metil-*N*-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida,
- N*-(6-{2-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- 15 *N*-(6-{2-[4-(4-Etoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}-2-metilpiridin-3-il)-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- N*-(6-{2-[4-(4-Etilbencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- N*-(2-{2-[4-(4-Isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}pirimidin-5-il)-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- 20 *N*-(6-{1-Metil-2-[4-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-ilbencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida,
- N*-[6-(2-{4-[4-(2-Fluoro-1-fluorometiletoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- N*-[6-(2-{4-[4-(2-Fluoro-1-fluorometiletoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-2-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- 25 *N*-(6-{2-[4-(4-Cianobencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- N*-(6-{2-[4-(4-Etoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- 30 *N*-Metil-*N*-[6-(1-metil-2-{4-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida,
- N*-(6-{2-[4-(5-Etoxi)piridin-2-ilmetil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- N*-Metil-*N*-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida,
- 35 *N*-(6-{2-[4-(4-Isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- 3,4-Dicloro-*N*-(6-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-*N*-metilbencenosulfonamida,
- 40 *N*-(6-{2-[4-(4-Isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4,*N*-dimetilbencenosulfonamida, y
- N*-(6-{2-[4-(2,2-Difluorobenzol[1,3]dioxol-5-ilmetil]piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4,*N*-dimetilbencenosulfonamida.
4. Compuesto heterocíclico según la reivindicación 1, que se selecciona de entre el grupo constituido por:
- 45 4,*N*-Dimetil-*N*-[6-(2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida,
- 3,4-Dicloro-*N*-(2-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}pirimidin-5-il)-*N*-

- metilbencenosulfonamida,
- Oxalato de *N*-[6-(2-{4-[(4-metoxibencil)metilamino]piperidin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida,
- 5 Hidrobromuro de 2-cloro-*N*-(6-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida,
- Hidrobromuro de *N*-[6-(2-{4-[4-(2-fluoro-1-fluorometiletoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-*N*-metil-4-trifluorometoxibenzamida,
- Metanosulfonato de *N*-[6-(2-{4-[(*E*)-3-(4-metoxifenil)alil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida,
- 10 *N*-(2-{2-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}pirimidin-5-il)-4-trifluorometilbenzamida,
- Maleato de *N*-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- Maleato de *N*-(6-{2-[4-(6-isopropoxipiridin-3-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- 15 Hidrobromuro de *N*-(6-{2-[4-(4-isopropilbencil)piperazin-1-carbonil]-1,4-dimetil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- Hidrobromuro de *N*-metil-*N*-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida,
- Hidrobromuro de *N*-(6-{2-[4-(4-difluorometoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-*N*-metil-4-trifluorometoxibenzamida,
- 20 *N*-(6-{2-[4-(4-Isobutilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida,
- Hidrobromuro de *N*-[6-(1-metil-2-{4-[2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-ilmetilpiperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida,
- Hidrocloruro de 4-metoxi-*N*-metil-*N*-[6-(1-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]bencenosulfonamida,
- 25 Maleato de *N*-(6-{2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- Hidrobromuro de *N*-(6-{2-[4-(4-etoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}-2-metilpiridin-3-il)-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- 30 Oxalato de *N*-(6-{2-[4-(4-etilbencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- Hidrocloruro de *N*-(2-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}pirimidin-5-il)-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- 35 *N*-(6-{1-Metil-2-[4-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-ilbencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida,
- Hidrobromuro de *N*-[6-(2-{4-[4-(2-fluoro-1-fluorometiletoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- Hidrocloruro de *N*-[6-(2-{4-[4-(2-fluoro-1-fluorometiletoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi)piridin-3-il]-2-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- 40 Hidrobromuro de *N*-(6-{2-[4-(4-cianobencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- Maleato de *N*-(6-{2-[4-(4-etoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida,
- Maleato de *N*-metil-*N*-[6-(1-metil-2-{4-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil]piperazin-1-carbonil}-1*H*-indol-5-iloxi)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenzamida,
- 45 Maleato de *N*-(6-{2-[4-(5-etoxipiridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-5-iloxi}piridin-3-il)-*N*-metil-4-

trifluorometilbenzamida,

Hidrobromuro de *N*-metil-*N*-(6-{1-metil-2-[4-(4-propoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4-trifluorometilbenzamida,

5 Hidrobromuro de *N*-(6-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-*N*-metil-4-trifluorometilbenzamida,

3,4-Dicloro-*N*-(6-{2-[4-(4-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-*N*-metilbencenosulfonamida,

N-(6-{2-[4-(4-Isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4,*N*-dimetilbencenosulfonamida, e

10 Hidrocloruro de *N*-(6-{2-[4-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-1-metil-1*H*-indol-6-iloxi}piridin-3-il)-4,*N*-dimetilbencenosulfonamida.

5. Composición farmacéutica que comprende el compuesto heterocíclico o una sal del mismo representado por la Fórmula General (1) según la reivindicación 1, y vehículos farmacológicamente aceptables.

15 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, para su utilización en un método para prevenir o tratar la fibrosis.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, para su utilización en un método para prevenir o tratar los tumores.

8. Compuesto heterocíclico o una sal del mismo representado por la Fórmula General (1) según la reivindicación 1, que se utiliza como una composición farmacéutica.

20 9. Compuesto heterocíclico o una sal del mismo representado por la Fórmula General (1) según la reivindicación 1, para su utilización en la preparación de una composición farmacéutica.

10. Utilización del compuesto heterocíclico o una sal del mismo representado por la Fórmula General (1) según la reivindicación 1, para producir una composición farmacéutica.

25 11. Compuesto heterocíclico o una sal del mismo representado por la Fórmula General (1) según la reivindicación 1, para su utilización en el método para prevenir y/o tratar la fibrosis y/o los tumores.