

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 299**

51 Int. Cl.:

C07D 209/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2007 E 07787013 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2046741**

54 Título: **Indoles como moduladores de 5-HT6**

30 Prioridad:

**03.07.2006 SE 0601459
27.11.2006 US 861146 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.03.2013

73 Titular/es:

**PROXIMAGEN LTD. (100.0%)
Hodgkin Building, Guy's Campus King's College
London
London SE1 1UL, GB**

72 Inventor/es:

**JOHANSSON, GARY;
ANGBRANT, JOHAN;
RINGOM, RUNE;
HAMMER, KRISTIN;
RINGBERG, ERIK;
LINDQVIST, BENGT;
BRANDT, PETER;
BEIERLEIN, KATARINA y
NILSSON, BJÖRN, M.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 398 299 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Indoles como moduladores de 5-HT₆.

Campo de la técnica.

5 La invención se refiere a compuestos nuevos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a procesos para su preparación, así como a los compuestos para uso contra trastornos relacionados con el receptor 5-HT₆.

Antecedentes de la invención.

10 La obesidad es una enfermedad caracterizada por un incremento del contenido graso del cuerpo que da como resultado un exceso de peso corporal, por encima de las normas aceptadas. La obesidad está entre los trastornos nutricionales más importantes en el mundo occidental y representa uno de los mayores problemas de salud en muchos países industrializados. Este trastorno puede conducir a un incremento de la mortalidad debido al incremento en la incidencia de enfermedades tales como las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades digestivas, las enfermedades respiratorias, el cáncer y la diabetes tipo 2. Durante muchas décadas se han buscado compuestos que redujeran el peso corporal. Una línea de investigación incluye la activación de los sistemas serotoninérgicos, bien por activación directa de subtipos de receptores de la serotonina o bien por inhibición de la recaptación de serotonina. Sin embargo, se cree que el perfil de subtipos de receptores necesario aun no se conoce.

15 La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) se considera un transmisor clave del sistema nervioso central y periférico y se cree que modula una amplia serie de funciones fisiológicas y patológicas, incluyendo, por ejemplo, la ansiedad, la regulación del sueño, la agresión, la alimentación y la depresión. Se ha informado de la identificación y clonación de muchos subtipos de receptores de serotonina. En 1993, varios grupos informaron de la clonación del receptor 5-HT₆. Véase, por ejemplo, (Ruat, M. et al. (1993) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 193: 268-276; Sebben, M. et al. (1994) *Neuroreport* 5: 2553-2557). Se cree que este receptor se une positivamente a la adenilil ciclasa y se demostró que presenta afinidad por neurolépticos tales como la clozapina. Se ha notificado recientemente que el efecto de los oligonucleótidos antisentido del 5-HT₆ y antagonistas del 5-HT₆ reducía la ingesta de alimento en ratas. Véase, por ejemplo, (Bentley, J.C. et al. (1999) *Br J Pharmacol. Suppl.* 126, P66; Bentley, J. C. et al. (1997) *J. Psychopharmacol. Suppl.* A64, 225; Woolley M. L. et al. (2001) *Neuropharmacology* 41: 210-219).

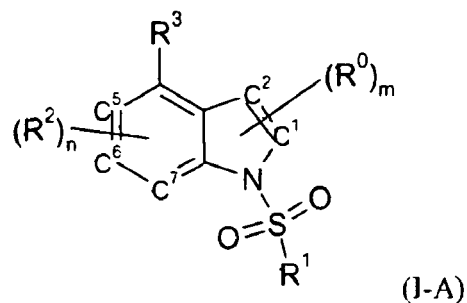
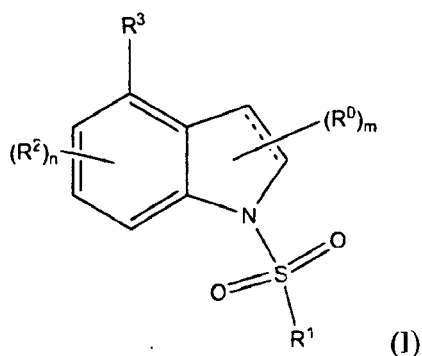
20 Se han identificado compuestos con selectividad y afinidad aumentada por el receptor 5-HT₆, por ejemplo, en el documento WO 00/34232 y por Isaac, M. et al. (2000) *6-Bicyclopiperazinyl-1-arylsulphonylindoles and 6-Bicyclopiperidinyl-1-arylsulphonylindoles derivatives as novel, potent and selective 5-HT₆ receptor antagonists.* *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 10: 1719-1721 (2000), *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 13: 3355-3359 (2003), *Expert Opinion Therapeutic Patents* 12(4) 513-527 (2002).

Divulgación de la invención.

Esta invención se refiere, en general, a ciertos compuestos de indol e indolina que muestran afinidad por el receptor 5-HT₆.

35 Se ha descubierto que, sorprendentemente, ciertos compuestos de indol e indolina muestran afinidad por el receptor 5-HT₆ en el intervalo nanomolar. En general, los compuestos preferidos descritos en la presente memoria se caracterizan por una función amino bencílica en la posición 4 del indol o la indolina, preferiblemente una función amino bencílica en la posición 4 del indol. Esta clase de aminas ha mejorado las propiedades *in vivo* y no se espera que se metabolicen en metabolitos no deseados. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, los compuestos de indol) y sus sales aceptables farmacéuticamente pueden tener una actividad agonista para el receptor 5-HT₆. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, los compuestos de indol) y sus sales aceptables farmacéuticamente pueden tener una actividad agonista y parcialmente agonista para el receptor 5-HT₆. Los compuestos preferidos pueden incluir los compuestos que tienen actividad antagonista. Como tales, se cree que los compuestos descritos en la presente memoria son útiles para uno o más de los siguientes casos: el tratamiento o profilaxis de la obesidad y la diabetes tipo 2, la reducción del peso corporal y de la ganancia de peso corporal, así como en el tratamiento o profilaxis de trastornos del sistema nervioso central tales como la ansiedad, la depresión, los ataques de pánico, los trastornos de la memoria, los trastornos cognitivos, la epilepsia, los trastornos del sueño, la migraña, la anorexia, la bulimia, los trastornos por atracones, los trastornos obsesivos compulsivos, la psicosis, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el corea de Huntington y/o la esquizofrenia, los ataques de pánico, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), el síndrome de abstinencia por abuso de drogas (por ejemplo, abuso de anfetaminas, abuso de cocaína y/o nicotina), las enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por crecimiento neuronal deficiente y dolor. En ciertas realizaciones, la reducción del peso corporal y de la ganancia de peso corporal (por ejemplo, en el tratamiento de trastornos del peso corporal) puede conseguirse, entre otras cosas, por reducción de la ingesta de comida. Como se usa en la presente memoria, la expresión "trastornos del peso corporal" se refiere a los trastornos causados por una descompensación entre la energía adquirida y el gasto energético, dando como resultado un peso corporal anormal (por ejemplo, excesivo). Tales trastornos del peso corporal incluyen la obesidad.

En un aspecto, esta invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I)



en la que:

----- representa un enlace sencillo o un doble enlace;

5 m es 0,1 ó 2 (por ejemplo, 2);

n es 0, 1, 2 ó 3 (por ejemplo, 3);

en las realizaciones, cuando m es 1, entonces uno de C² y C³ (véase la fórmula 1-A) del sistema de anillos indol/indolina está sustituido con hidrógeno, y el otro de C² y C³ del sistema de anillos indol/indolina está sustituido con hidrógeno o una de las posibilidades sin hidrógeno descritas en la definición de R⁰;

10 en las realizaciones, cuando m es 0, entonces cada uno de C² y C³ del sistema de anillos indol/indolina está sustituido con hidrógeno;

en las realizaciones, cuando n es 2, entonces uno de C⁵, C⁶ y C⁷ (véase la fórmula 1-A) del sistema de anillos indol/indolina es hidrógeno, y los otros dos de C⁵, C⁶ y C⁷ del sistema de anillos indol/indolina están cada uno, independientemente, sustituidos con hidrógeno o una de las posibilidades sin hidrógeno descritas en la definición de R²;

15 en las realizaciones, cuando n es 1, entonces dos de C⁵, C⁶ y C⁷ del sistema de anillos indol/indolina son hidrógeno, el otro de C⁵, C⁶ y C⁷ del sistema de anillos indol/indolina está sustituido con hidrógeno o una de las posibilidades sin hidrógeno descritas en la definición de R²;

20 en las realizaciones, cuando n es 0, entonces cada uno de C⁵, C⁶ y C⁷ del sistema de anillos indol/indolina está sustituido con hidrógeno;

cada R⁰ se selecciona independientemente entre:

(a) hidrógeno,

(b) halógeno, preferiblemente cloro,

(c) alquilo C₁₋₆,

25 (d) cicloalquilo C₃₋₇,

(e) hidroxialquilo C₁₋₄,

(f) -COOR⁶,

(g) -CONR⁵R⁵,

(h) -CO-R⁶,

30 (i) -CN,

(j) arilo, y

(k) heteroarilo,

en el que cuando R⁰ es o incluye un residuo heteroarilo o arilo, cada residuo heteroarilo o arilo puede estar

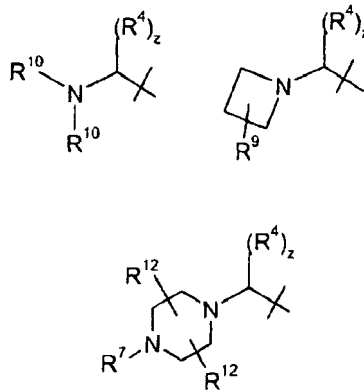
opcionalmente sustituido en una o más posiciones (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 ó 1) con un sustituyente seleccionado independientemente entre:

- 5 (a) halógeno,
 (b) alquilo C₁₋₄,
 (c) alquiltio C₁₋₄,
 (d) alcoxi C₁₋₄,
 (e) -CF₃,
 (t) -CN, y
 (g) hidroximetilo;
- 10 R¹ es un grupo seleccionado entre:
 (a) alquilo C₁₋₆,
 (b) -cicloalquilo C₃₋₇,
 (c) -alquenilo C₃₋₆,
 (d) arilo,
 15 (e) aril-alquenilo C₂₋₆,
 (f) aril-alquilo C₁₋₆,
 (g) heteroarilo,
 (h) heteroaril-alquenilo C₂₋₆, y
 (i) heteroaril-alquilo C₁₋₆,
- 20 en el que cuando R¹ es o incluye cualquier residuo heteroarilo o arilo, solo o como parte de otro grupo, el residuo heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido independientemente en una o más posiciones (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 ó 1) con un sustituyente seleccionado independientemente entre:
- 25 (a) halógeno,
 (b) alquilo C₁₋₆,
 (c) fluoro-alquilo C₁₋₆,
 (d) cicloalquilo C₃₋₇,
 (e) alquenilo C₂₋₆,
 (f) fluoro-alquenilo C₂₋₆,
 (g) etinilo,
 30 (h) hidroxí-alquilo C₁₋₄,
 (i) hidroxí,
 (j) -alcoxi C₁₋₆,
 (k) fluoro-alcoxi C₁₋₆,
 (l) -SCF₃,
 35 (m) -SCF₂H,
 (n) -SO₂NR⁵R⁵,
 (o) -S(O)_eR⁸, en la que e es 0, 1, 2 ó 3,
 (p) -CN,

- (q) $-NR^5R^5$,
 (r) $-NHSO_2R^8$,
 (s) $-NR^bCOR^8$,
 (t) $-NO_2$,
 5 (u) $-CONR^5R^5$,
 (v) $-C(=O)R^8$,
 (w) $-COOH$,
 (x) $-alcoxicarbonilo C_{1-6}$,
 (y) $-cicloalcoxi C_{3-7}$
- 10 (z) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, $-alquilo C_{1-4}$, $-alquiltio C_{1-4}$, $-alcoxi C_{1-4}$,
 ciano o trifluorometilo,
 (aa) fenoxi, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, $-alquilo C_{1-4}$, $-alquiltio C_{1-4}$, $-alcoxi C_{1-4}$,
 ciano o trifluorometilo,
- 15 (ab) benciloxi, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, $-alquilo C_{1-4}$, $-alquiltio C_{1-4}$, $-alcoxi C_{1-4}$,
 ciano o trifluorometilo,
 (ac) benzoílo, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, $alquilo C_{1-4}$, $-alquiltio C_{1-4}$, $-alcoxi C_{1-4}$,
 ciano o trifluorometilo; o
 (ad) heteroarilo, opcionalmente sustituido con trifluorometilo y metilo;
- cada R^2 se selecciona independientemente entre:
- 20 (a) hidrógeno
 (b) halógeno,
 (c) $-alquilo C_{1-6}$,
 (d) fluoro- $alquilo C_{1-6}$,
 (e) cicloalquilo C_{3-7} ,
- 25 (f) alqueno C_{2-6} ,
 (g) fluoro- $alqueno C_{2-6}$,
 (h) etinilo,
 (i) hidroxialquilo C_{1-4} ,
 (j) hidroxialquilo,
- 30 (k) $-alcoxi C_{1-6}$,
 (l) fluoro- $alcoxi C_{1-6}$,
 (m) $-cicloalcoxi C_{3-7}$,
 (n) fluoro- $cicloalcoxi C_{3-7}$,
 (o) $-SCF_3$,
- 35 (p) $-SCF_2H$,
 (q) $-SO_2NR^5R^5$,
 (r) $-S(O)_eR^8$, en la que e es 0, 1, 2 ó 3,
 (s) $-CN$,

- (t) $-NR^5R^5$,
 (u) $-NHCO_2R^8$,
 (v) $-NR^6COR^8$,
 (w) $-NO_2$,
 5 (x) $-CONR^5R^5$,
 (y) $-OCONR^5R^5$,
 (z) $-C(=O)R^8$,
 (aa) $-COOH$,
 (ab) $-alcoxicarbonilo C_{1-6}$, y
 10 (ac) $-OR^{11}$;

R^3 es un grupo seleccionado entre:



en las que

- 15 z es 2; y
- i) ambos R^4 son hidrógeno; o
 ii) uno de R^4 es hidrógeno, y el otro es
- (a) $-alquilo C_{1-4}$,
 (b) $fluoro-alquilo C_{1-4}$,
 20 (c) $hidroxi-alquilo C_{1-4}$, y
 (d) $ciano$; o
- iii) ambos R^4 son metilo;

cada R^5 se selecciona independientemente entre:

- (a) $hidrógeno$,
 25 (b) $-alquilo C_{1-6}$,
 (c) $fluoro-alquilo C_{1-6}$,
 (d) $heteroaril-alquilo C_{1-2}$,
 (e) $-cicloalquilo C_{3-7}$, o
- dos grupos R^5 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre:

- (a) hidrógeno,
- (b) -alquilo C₁₋₄, y
- (b) fluoro-alquilo C₂₋₄,
- 5 (c) hidroxialquilo C₁₋₃;

R⁷ se selecciona entre:

- (a) hidrógeno,
- (b) -alquilo C₁₋₄,
- (b) fluoro-alquilo C₂₋₄,
- 10 (c) 2-cianoetilo,
- (d) hidroxialquilo C₂₋₄,
- (e) -alqueno C₃₋₄,
- (f) -alquino C₃₋₄,
- (g) -cicloalquilo C₃₋₇,
- 15 (h) cicloalquil C₃₋₄-alquilo C₁₋₄,
- (i) -alcoxi C₁₋₄-alquilo C₂₋₄, y

cada R⁸ se selecciona independientemente entre:

- (a) -alquilo C₁₋₆,
- (b) fluoro-alquilo C₁₋₆,
- 20 (b) cicloalquilo C₃₋₇,
- (c) arilo, y
- (d) heteroarilo,

en las que cuando R⁸ es un residuo heteroarilo o arilo, cada residuo heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido independientemente en una o más posiciones (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 ó 1) con un sustituyente seleccionado independientemente entre:

- (a) halógeno,
- (b) -alquilo C₁₋₄,
- (c) -alquiltio C₁₋₄,
- (d) -alcoxi C₁₋₄,
- 30 (e) -CF₃,
- (f) -OCF₃,
- (g) -CN, y
- (h) hidroximetilo;

R⁹ se selecciona entre:

- 35 (a) hidrógeno,
- (b) flúor, con la condición de que dicho flúor no esté unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo
- (c) -alquilo C₁₋₄,

(d) $-NR^6R^6$, con la condición de que dicho grupo $-NR^6R^6$ no esté unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo,

(e) hidroxilo, con la condición de que dicho grupo hidroxilo no esté unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo, y

5 (f) hidroxilo-alquilo C_{1-4} ;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre:

(a) hidrógeno,

(b) hidroxilo-alquilo C_{2-4} ,

(c) -alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{2-4} ,

10 (d) ciclopropilo,

(e) ciclobutilo,

(f) bencilo, y

(g) -alquilo C_{1-4} , con la condición de que cuando ambos R^{10} representen etilo, entonces --- represente un doble enlace;

15 R^{11} se selecciona entre

(a) $-CH_2CN$

(b) bencilo;

cada R^{12} se selecciona independientemente entre:

(a) hidrógeno,

20 (b) -alquilo C_{1-4} ,

(b) fluoro-alquilo C_{1-4} , y

(c) hidroxilo-alquilo C_{1-3} , y

(d) -alcoxicarbonilo C_{1-6} ; y

25 sales, hidratos, solvatos, isómeros geométricos, tautómeros, isómeros ópticos, y metabolitos farmacéuticamente aceptables, (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) en particular *N*-óxidos de aminas terciarias, aminas desmetiladas y anillos heteroaromáticos *N*-oxidados, de los mismos.

En algunas realizaciones, existe la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea *N*-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-4-metanamina.

En otro aspecto, esta invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), en la que:

30 --- representa un enlace sencillo o un doble enlace;

m es 1;

n es 1;

R^0 es un grupo seleccionado entre:

(a) hidrógeno,

35 (b) -alquilo C_{1-6} ,

(c) -cicloalquilo C_{3-7}

(d) hidroxilo-alquilo C_{1-4}

(e) $-COOR^6$; y

(f) $-CONR^5R^5$

(g) -CO-R⁸

(h) -CN

(i) arilo, y

(j) heteroarilo,

5 en el que cuando R⁰ es o incluye un residuo heteroarilo o arilo, cada residuo heteroarilo o arilo puede estar opcionalmente sustituido en una o más posiciones (por ejemplo, 1-5,1-4,1-3,1-2 ó 1) con un sustituyente seleccionado independientemente entre:

(a) halógeno,

(b) -alquilo C₁₋₄,

10 (c) -alquiltio C₁₋₄,

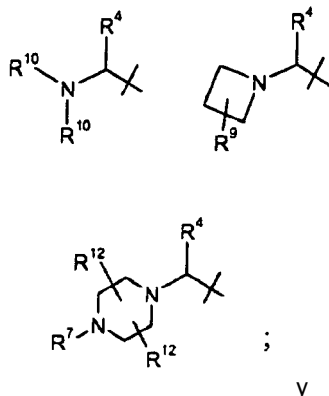
(d) -alcoxi C₁₋₄,

(e) -CF₃,

(f) -CN, y

(g) hidroximetilo; y

15 R³ es un grupo seleccionado entre



X, R¹, R², R⁴, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son como se definen para la fórmula (I).

También es preferible en la fórmula (I) que:

20 represente un doble enlace;

R⁰ sea un grupo seleccionado entre:

(a) hidrógeno,

(b) -alquilo C₁₋₆,

(c) -cicloalquilo C₃₋₇

25 (d) hidroxí-alquilo C₁₋₄

(e) -CO-R⁸

(f) -CN

(g) arilo, y

(h) heteroarilo,

30 donde cualquier residuo heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido independientemente en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre:

- (a) halógeno,
- (b) -alquilo C₁₋₄,
- (c) -alquiltio C₁₋₄,
- (d) -alcoxi C₁₋₄,
- (e) -CF₃,
- (f) -CN, y
- (g) hidroximetilo;

5

R¹ sea un grupo seleccionado entre:

- (a) arilo,
- (b) heteroarilo,

10

en el que cualquier residuo heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido independientemente en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre:

- (a) halógeno,
- (b) -alquilo C₁₋₆,
- (c) fluoro-alquilo C₁₋₆,
- (d) cicloalquilo C₃₋₇,
- (e) alqueno C₂₋₆,
- (f) fluoro-alqueno C₂₋₆,
- (g) etinilo,
- (h) hidroxialquilo C₁₋₄,
- (i) hidroxilo,
- (j) -alcoxi C₁₋₆,
- (k) fluoro-alcoxi C₁₋₆,
- (l) -SCF₃,
- (m) -SCF₂H,
- (n) -SO₂NR⁵R⁵,
- (o) -S(O)_eR⁸, en la que e es 0, 1 ó 2,
- (p) -CN,
- (q) -NR⁵R⁵,
- (r) -NHSO₂R⁸,
- (s) -NR⁶COR⁸,
- (t) -NO₂,
- (u) -CONR⁵R⁵, y
- (v) -C(=O)R⁸,

15

20

25

30

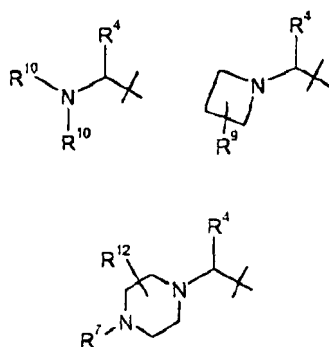
R² sea un grupo seleccionado entre:

- (a) hidrógeno,
- (b) halógeno,

35

- (c) -alquilo C₁₋₆,
 (d) cicloalquilo C₃₋₇,
 (e) hidroxialquilo C₁₋₄,
 (f) hidroxilo,
 5 (g) -alcoxi C₁₋₆,
 (h) -SCF₃,
 (i) -SCF₂H,
 (j) -SO₂NR⁵R⁵,
 (k) -S(O)_eR⁸, en la que e es 0, 1, 2 ó 3,
 10 (l) -CN,
 (m) -NR⁵R⁵,
 (n) -NHSO₂R⁸,
 (o) -NR⁶COR⁸,
 (p) -CONR⁵R⁵,
 15 (q) -OCONR⁵R⁵,
 (r) -C(=O)R⁸, y
 (s) -OR¹¹;

R³ sea un grupo seleccionado entre:



20 ;

R⁴ sea un grupo seleccionado entre:

- (a) hidrógeno,
 (b) -alquilo C₁₋₄, y
 (c) hidroxialquilo C₁₋₄;
 25 cada R⁵ se seleccione independientemente entre:
 (a) hidrógeno, y
 (b) -alquilo C₁₋₃,
 o dos grupos R⁵ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico;
 cada R⁶ se seleccione independientemente entre:
 30 (a) hidrógeno,

(b) metilo, y

(c) etilo;

R⁷ se seleccione entre:

(a) hidrógeno,

5 (b) -alquilo C₁₋₄,

(c) 2-cianoetilo,

(d) 2-hidroxietilo,

(e) -alqueno C₃₋₄,

(f) -cicloalquilo C₃₋₇,

10 (h) -cicloalquil C₃₋₄-alquilo C₁₋₄, y

(i) -alcoxi C₁₋₄-alquilo C₂₋₄;

cada R⁸ se seleccione independientemente entre:

(a) -alquilo C₁₋₃,

(b) cicloalquilo C₃₋₇,

15 (c) arilo, y

(d) heteroarilo,

en el que cualquier residuo heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido independientemente en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre:

(a) flúor,

20 (b) cloro,

(c) bromo,

(d) -alquilo C₁₋₄,

(e) -alquiltio C₁₋₄,

(f) -alcoxi C₁₋₄,

25 (g) -CF₃,

(h)-CN, y

(i) hidroximetilo;

R⁹ se seleccione entre:

(a) hidrógeno,

30 (b) -alquilo C₁₋₄,

(c) -NR⁶R⁶, con la condición de que dicho grupo -NR⁶R⁶ no esté unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo,

(d) hidroxilo, con la condición de que dicho grupo hidroxilo no esté unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo, y

35 (e) hidroximetilo;

cada R¹⁰ se seleccione independientemente entre:

(a) hidrógeno,

(b) hidroxilo-alquilo C₂₋₄,

- (c) -alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₄,
- (d) -alquilo C₁₋₄,
- (e) ciclopropilo, y
- (f) ciclobutilo;

5 R¹¹ se seleccione entre

- (a) -CH₂CN
- (b) bencilo;

cada R¹² se seleccione independientemente entre:

- (a) hidrógeno,
- 10 (b) -alquilo C₁₋₂, y
- (c) hidroxialquilo C₁₋₂.

Es preferible adicionalmente en la fórmula (I) que:

----- represente un doble enlace;

R⁰ sea un grupo seleccionado entre:

- 15 (a) hidrógeno,
- (b) metilo, y
- (c) hidroximetilo;

R¹ sea un grupo seleccionado entre:

- (a) arilo, y
- 20 (b) heteroarilo;

en el que cualquier residuo heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido independientemente en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre:

- (a) halógeno,
- (b) metilo,
- 25 (c) trifluorometilo,
- (d) metoxi,
- (e) t-butilo, y
- (f) -CN;

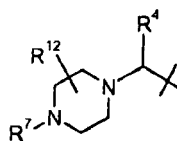
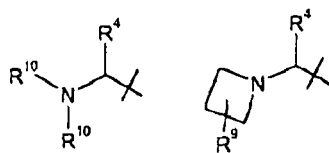
R² sea un grupo seleccionado entre:

- 30 (a) hidrógeno,
- (b) flúor,
- (c) cloro,
- (d) bromo,
- (e) hidroxilo,
- 35 (f) metoxi,
- (g) etoxi,
- (h) iso-propoxi,

(i) -OCON(Me)₂, y

(j) -OR¹¹;

R³ sea un grupo seleccionado entre:



5 R⁴ sea hidrógeno;

R⁷ se seleccione entre:

(a) hidrógeno,

(b) metilo,

(c) n-propilo,

10 (d) i-propilo, y

(e) 2-metoxietilo;

R⁹ se seleccione entre:

(a) hidrógeno,

(b) metilo,

15 (c) -NH₂, con la condición de que dicho grupo -NH₂ no esté unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo,

(d) hidroxilo, con la condición de que dicho grupo hidroxilo no esté unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo, y

(e) hidroximetilo;

20 cada R¹⁰ se seleccione independientemente entre:

(a) hidrógeno,

(b) metilo,

(c) etilo,

(d) i-propilo,

25 (e) 2-hidroxietilo,

(f) 2-metoxietilo,

(g) ciclopropilo, y

(h) ciclobutilo;

R¹¹ se seleccione entre

30 (a) -CH₂CN,

(b) bencilo; y

cada R¹² se seleccione independientemente entre:

(a) hidrógeno,

(b) metilo, y

5 (c) hidroximetilo.

En compuestos más preferidos de fórmula (I):

----- representa un doble enlace;

R⁰ es un grupo seleccionado entre:

(a) hidrógeno,

10 (b) metilo, y

(c) hidroximetilo;

R¹ es un grupo seleccionado entre:

(a) fenilo,

(b) piridilo, y

15 (c) 2-tienilo,

en el que cualquier residuo heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido independientemente en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre:

(a) cloro,

(b) flúor.

20 (c) metilo,

(d) trifluorometilo,

(e) metoxi, y

(f) -CN;

R² es un grupo seleccionado entre:

25 (a) hidrógeno,

(b) flúor,

(c) hidroxilo,

(d) metoxi,

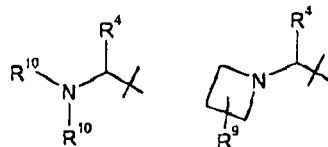
(e) etoxi,

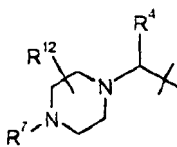
30 (f) iso-propoxi,

(g) -OCON(Me)₂, y

(h) -OR¹¹; y

R³ es un grupo seleccionado entre:





;

R⁴ es hidrógeno;

R⁷ se selecciona entre:

- 5 (a) hidrógeno,
 (b) metilo,
 (c) n-propilo,
 (d) i-propilo, y
 (e) 2-metoxietilo;

10 R⁹ se selecciona entre:

- (a) hidrógeno,
 (b) metilo,
 (c) -NH₂, con la condición de que dicho grupo -NH₂ no esté unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo,
 15 (d) hidroxilo, con la condición de que dicho grupo hidroxilo no esté unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo, y
 (e) hidroximetilo;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre:

- (a) hidrógeno,
 20 (b) metilo,
 (c) etilo,
 (d) i-propilo,
 (e) 2-hidroxietilo,
 (f) 2-metoxietilo; y

25 R¹¹ se selecciona entre

- (a) -CH₂CN,
 (b) bencilo;

cada R¹² se selecciona independientemente entre:

- (a) hidrógeno,
 30 (b) metilo, y
 (c) hidroximetilo.

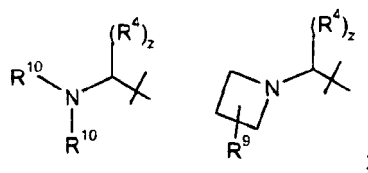
Otros compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en los que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (a) cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, preferiblemente 6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo,
 (b) 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, preferiblemente 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilo,

- (c) 2,1,3-benzotiadiazolilo, preferiblemente 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo,
 (d) trifluorometoxifenilo, preferiblemente 4-trifluorometoxifenilo,
 (e) metil-1-benzotienilo, preferiblemente 5-metil-1-benzotien-2-ilo,
 (f) dimetil-1H-imidazolilo, preferiblemente 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo,
 5 (g) quinolinilo, preferiblemente quinolin-8-ilo,
 (h) [metil(trifluorometil)-1H-pirazolil]tienilo, preferiblemente 5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-2-il]-2-tienilo,
 (i) 1-naftilo,
 (j) 2-naftilo, y
 10 (k) metilo; y cada uno de R^0 y R^2 - R^{12} puede ser, independientemente entre sí, como se define en cualquier parte en la presente memoria.

También se prefieren compuestos de fórmula (I), en la que:

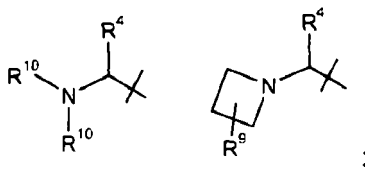
R^3 es un grupo seleccionado entre:



en el que z , R^4 , R^9 y R^{10} son como se definen para la fórmula (I).

- 15 Se prefieren adicionalmente compuestos de fórmula (I), en la que

R^3 es un grupo seleccionado entre:



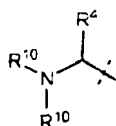
R^4 es hidrógeno o metilo;

R^9 es hidrógeno;

- 20 cada R^{10} se selecciona independientemente entre:

(a) hidrógeno, y

(b) metilo.



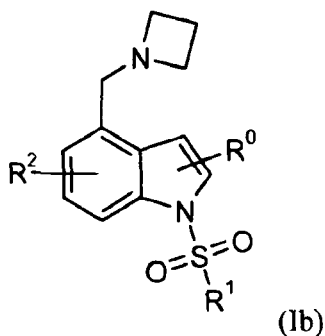
Preferiblemente R^3 es en compuestos de fórmula (I), R^4 es hidrógeno o metilo; y

cada R^{10} se selecciona, independientemente, entre:

- 25 (a) hidrógeno, y

(b) metilo.

Se representa una subclase preferida de compuestos por los compuestos de fórmula (Ib):



en la que

R⁰ es un grupo seleccionado entre:

- 5 (a) hidrógeno,
 (b) metilo, y
 (c) hidroximetilo;

R¹ es un grupo seleccionado entre:

- 10 (a) fenilo,
 (b) 2-naftilo,
 (c) 2-tienilo, y
 (d) 6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo;

donde cualquier residuo heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido independientemente en una, dos o tres posiciones con un sustituyente seleccionado entre:

- 15 (a) cloro,
 (b) flúor,
 (c) bromo,
 (d) metilo,
 (e) trifluorometilo,
 (f) metoxi, y
 20 (g) -CN;

R² es un grupo seleccionado entre:

- 25 (a) hidrógeno,
 (b) flúor,
 (c) hidroxilo,
 (d) metoxi,
 (e) etoxi,
 (f) iso-propoxi,
 (g) -OCON(Me)₂, y
 30 (h) -OR¹¹.

En otro aspecto, esta invención destaca compuestos de fórmula (I) en la que:

----- representa un enlace sencillo;

R¹ es un grupo seleccionado entre:

- (a) fenilo,
- (b) piridilo, y
- 5 (c) 2-tienilo,

en el que cualquier residuo heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido independientemente en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre:

- (a) cloro,
- (b) flúor,
- 10 (c) metilo,
- (d) trifluorometilo,
- (e) metoxi, y
- (f) -CN;

R² es un grupo seleccionado entre:

- 15 (a) hidrógeno,
- (b) flúor,
- (c) hidroxilo,
- (d) metoxi,
- (e) etoxi,
- 20 (f) iso-propoxi,
- (g) -OCON(Me)₂, y
- (h) -OR¹¹; y

R¹¹ se selecciona entre

- (a) -CH₂CN y
- 25 (b) bencilo.

Los compuestos preferidos incluyen:

- 1-(Fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
- 1-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
- 1-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-4-[(3-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol,
- 30 1-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol,
- 4-[(4-Isopropilpiperazin-1-il)metil]-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol,
- 1-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-4-[(4-propilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol,
- 1-[(2-Metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
- 1-[(2-Metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-4-[(3-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol,
- 35 1-[(2-Metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-4-[(3-metilpiperazin-1-il)metil]indolina,
- 1-[(2-Metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]indolina,
- {1-[(2-Metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-4-il}metil}dimetilamina,

- 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-4-[(3-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol,
 ({1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-1H-indol-4-il} metil)dimetilamina,
 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 1-[(2-Metilfenil)sulfonil]-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 5 1-[(2-Metilfenil)sulfonil]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol,
 2-[Metil({1-[(2-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-4-il}metil)amino]etanol,
 N,N-Dimetil-1-[1-[(2-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-4-il]metanamina,
 4-(Piperazin-1-ilmetil)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol,
 2-{Metil[1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol-4-il]metil]amino}etanol,
 10 N,N-Dimetil-1-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol-4-il)metanamina,
 4-(Piperazin-1-ilmetil)-1-(2-tienilsulfonil)-1H-indol,
 N-Etil-N-[[1-(2-tienilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]etanamina,
 4-[(4-Propilpiperazin-1-il)metil]-1-(2-tienilsulfonil)-1H-indol,
 N,N-Dimetil-1-[1-(2-tienilsulfonil)-1H-indol-4-il]metanamina,
 15 4-(Piperazin-1-ilmetil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-indol,
 N,N-Dimetil-1-[1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-indol-4-il]metanamina,
 N,N-Dimetil-1-[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metanamina,
 3-Metil-1-(fenilsulfonil)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 3-Metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indole,
 20 N,N-Dimetil-1-[3-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metanamina,
 6-Metoxi-1-(fenilsulfonil)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 {[6-Metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina,
 6-Metoxi-4-[[3-(3R)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol,
 6-Metoxi-4-[[3-(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol,
 25 6-Metoxi-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol,
 2-[[6-Metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil](metil)amino]etanol,
 6-Fluoro-1-(fenilsulfonil)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 6-Fluoro-4-[[3-(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol,
 6-Fluoro-4-[[3-(3R)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol,
 30 2-[[6-Fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil](metil)amino]etano,
 {[6-Fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil} dimetilamina,
 6-Fluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol,
 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-6-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 6-Metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol,
 35 1-[(2-Clorofenil)sulfonil]-6-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 1-[[3-(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-6-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 1-[(2,5-Dimetoxifenil)sulfonil]-6-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,

- 2-[[6-Metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-1-il]sulfonyl]benzotrilo,
 ({1-[(4-Fluorofenil)sulfonyl]-1H-indol-4-il}metil)amina,
 N-({1-[(4-Fluorofenil)sulfonyl]-1H-indol-4-il}metil)etanamina,
 7-Metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
- 5 2-Metil-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 4-[[1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-2-carboxilato de metilo,
 (4-[[1-(Fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-2-il)metanol,
 (2-Metoxietil)[[1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]amina,
 N-[[1-(Fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]propan-2-amina,
- 10 4-[[4-(2-Metoxietil)piperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol,
 5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo,
 5-Metoxi-N-metil-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxamida,
 N-Etil-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxamida,
- 15 5-Etoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-N-(2-tienilmetil)-1H-indolo-2-carboxamida,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-6-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol,
 1-(Fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-5-ol,
 [7-Metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il](piperazin-1-il)acetotrilo,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-7-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol,
- 20 {[1-(Fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-5-il]oxi}acetotrilo,
 5-Isopropoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 5-(Benciloxi)-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 4-[[2-Hidroxietil](metil)amino]metil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-5-ol,
 [1-(Fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metanol,
- 25 5-Metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 5-Etoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 1-Fenil-N-[[1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil] metanamina,
 N-[[5-Metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]ciclopropanamina,
 [[5-Metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]dimetilamina,
- 30 N-[[5-Metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]ciclobutanamina,
 N-[[5-Metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]-N-metilciclobutanamina,
 1-[[1-(Fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil] azetidin-3-ol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol,
 4-[[4-(Azetidin-1-ilmetil)-1H-indol-1-il]sulfonyl]benzotrilo,
- 35 2-((2S)-1-[[1-(Fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]azetidin-2-il)propan-2-ol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-[(2-clorofenil)sulfonyl]-1H-indol,

- 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]-1H-indol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-(2-naftilsulfonil)-1H-indol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-[(2-metoksi-5-metilfenil)sulfonil]-1H-indol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-1H-indol,
 5 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-[(4-terc-butilfenil)sulfonil]-1H-indol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]-1H-indol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol,
 3-[[4-(Azetidin-1-ilmetil)-1H-indol-1-il]sulfonil]benzonitrilo,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-[[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol,
 10 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-(2-tienilsulfonil)-1H-indol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-1H-indol,
 [(5-Metoksi-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol-4-il]metil]dimetilamina,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-7-(benciloxi)-1-(metilsulfonil)-1H-indol,
 ({1-[(6-Cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-5-metoksi-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina,
 15 4-[(Dimetilamino)metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol,
 {[5-Etoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina,
 {[5-Etoxi-1-[(2-metoksi-5-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina,
 {[5-Etoxi-1-(1-naftilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina,
 {[5-Etoxi-1-(2-naftilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina,
 20 ({1-[(2-Clorofenil)sulfonil]-5-etoksi-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina,
 ({1-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-5-etoksi-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina,
 {[5-Metoksi-1-[(2-metoksi-5-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina,
 ({1-[(2,3-Diclorofenil)sulfonil]-5-metoksi-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina,
 {[5-Etoxi-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina,
 25 {[5-Etoxi-1-({5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-2-tienil)sulfonil]-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina,
 ({1-[(2,5-Diclorofenil)sulfonil]-5-etoksi-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina,
 {[5-Etoxi-1-[(2,4,6-triclorofenil)sulfonil]-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina,
 1-[5-Metoksi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-N-metilmetanamina,
 ({1-[(2-Metoksi-5-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-4-il}metil)metilamina,
 30 4-[(Dimetilamino)metil]-6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol,
 1-[6-Fluoro-5-metoksi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-6-fluoro-5-metoksi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol,
 4-[[Etil(metil)amino]metil]-6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol,
 35 N-[[6-Fluoro-5-metoksi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]-N-metiletanamina,
 6-Fluoro-4-[(metilamino)metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol,
 {[6-Fluoro-5-metoksi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}metilamina,

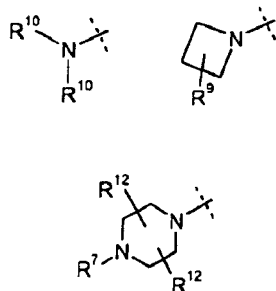
- 1-{5-Metoxi-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 1-{1-[(3-Clorofenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 1-{1-[(2,5-Difluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 1-(1-[[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina,
- 5 1-[5-Metoxi-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina,
 1-{1-[(2-Clorofenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 1-{1-[(2-Cloro-6-metilfenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 1-{1-[(3-Cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 1-{5-Metoxi-1-[(2-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
- 10 2-({4-[(Dimetilamino)metil]-5-metoxi-1H-indol-1-il}sulfonil)benzonitrilo,
 1-{1-[(2,6-Difluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 1-{1-[(1,2-Dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 1-{5-Metoxi-1-[(5-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 1-{5-Metoxi-1-[(2-metoxi-4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
- 15 1-{1-[(2,4-Diclorofenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 1-{1-[(5-Bromo-2-metoxifenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 1-[1-(2,1,3-Benzotiadiazol-4-ilsulfonil)-5-metoxi-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina,
 1-[1-(3,4-Dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilsulfonil)-5-metoxi-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina,
 1-{1-[(2,5-Dimetoxifenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
- 20 1-(5-Metoxi-1-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina,
 1-(5-Metoxi-1-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina
 3-({4-[(Dimetilamino)metil]-5-metoxi-1H-indol-1-il}sulfonil)benzonitrilo,
 1-[5-Metoxi-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina,
 Metil{1-[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina,
- 25 {1-[1-(Fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina,
 Dimetil{1-[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-2,3-dicloro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol,
 {[1-(Fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}amina,
 4-[(dimetilamino)metil]-6-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol,
- 30 1-[5,6-dimetoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina,
 {[3-cloro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina,
 {[3-Cloro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil} metilamina,
 {[5-Metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil} amina,
 6-Fluoro-4-[1-(metilamino)etil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol,
- 35 4-[1-(Dimetilamino)etil]-6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol,
 {1-[6-Fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}metilamina, y
 {1-[6-Fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}dimetilamina,

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En la presente memoria se describe un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) de la invención que incluye:


a) la reacción de sulfonil-1H-indol 4-metil-1-R¹-sustituido con N-bromosuccinimida;

5 b) la reacción del producto de la etapa a) con grupos seleccionados entre:

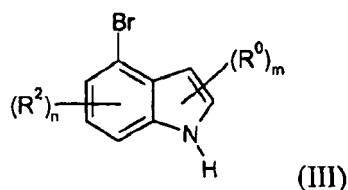


donde los grupos R¹, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹² y X son como se definen para la fórmula (I), o una sal o un derivado protegido de la misma;

10 y opcionalmente, a partir de entonces, formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I).

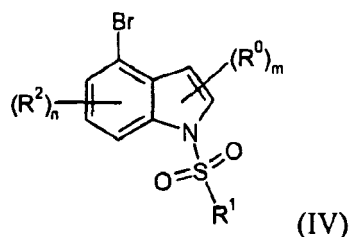
En un aspecto adicional, en la presente memoria se describe un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), en la que  representa un doble enlace, que incluye:

aa) hacer reaccionar un derivado 4-bromoindol de fórmula (III)



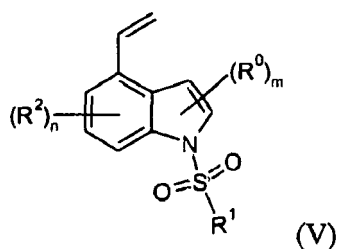
15 en la que m, n, R⁰ y R² son como se han definido anteriormente,

con un cloruro de sulfonilo de la fórmula R¹SO₂Cl, en la que R¹ es como se ha definido anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (IV)



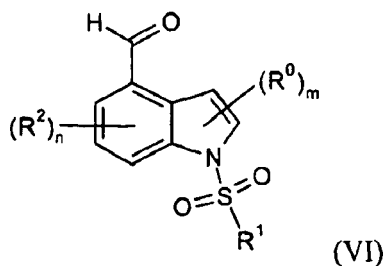
en la que R⁰, R¹ y R² son como se han definido anteriormente;

20 bb) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con tributil(vinil)estannano en presencia de un complejo de paladio, tal como diacetato de bis(trifenilfosfina)paladio (II) [Pd(PPh₃)₂OAc₂] como catalizador, para dar un compuesto de fórmula (V)



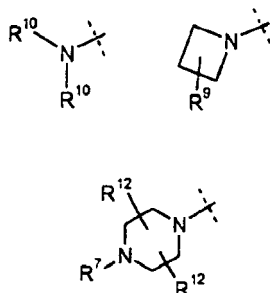
en la que m, n, R⁰, R¹ y R² son como se han definido anteriormente;

cc) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con tetraóxido de osmio (OsO₄) y peryodato sódico, para producir el derivado aldehído de fórmula (VI)



5 en la que m, n, R⁰, R¹ y R² son como se han definido anteriormente;

dd) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con una amina apropiada seleccionada entre:

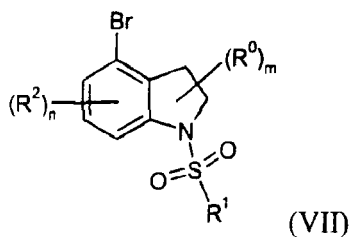


10 en la que X es NR⁶, y R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, y R¹² son como se han definido anteriormente, o una sal o un derivado protegido de la misma,

en presencia de un agente reductor adecuado, tal como NaBH₄, NaBH₃CN o triacetoxiborohidruro sódico [NaB(OAc)₃H], para producir un compuesto de fórmula (I), en la que representa ----- un doble enlace; y opcionalmente, a partir de entonces, formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I).

15 En un aspecto, esta invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), en la que ----- representa un enlace sencillo, que incluye:

aaa) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un agente reductor, tal como NaBH₃CN en ácido trifluoroacético (TFA) para dar un compuesto de fórmula (VII)



en la que R^0 , R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente;

bbb) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) de acuerdo con las etapas bb)-dd) que se han descrito anteriormente para producir un compuesto de fórmula (I) en la que --- representa un enlace sencillo; y opcionalmente, a partir de entonces, formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I).

5 Las reacciones usadas en los procesos que se han descrito anteriormente pueden realizarse usando métodos y reactivos convencionales que se conocen por los expertos en la técnica y/o se ilustran en la presente memoria. Los materiales de partida necesarios para preparar los compuestos descritos en la presente memoria se conocen en la técnica, pueden prepararse de forma análoga con la preparación de compuestos conocidos y/o pueden prepararse como se describe en la presente memoria.

10 En la etapa de reacción aa), la reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como un hidróxido de metal alcalino, tal como, por ejemplo, una solución acuosa de hidróxido sódico, y un catalizador de transferencia de fase, tal como hidrógenosulfato de tetrabutilamonio en un disolvente, tal como diclorometano. Véase, por ejemplo: Liebigs Ann. Chem. 1986, 2065-2080.

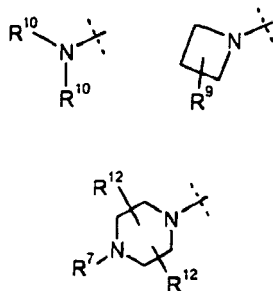
15 En la etapa de reacción bb) la reacción de acoplamiento cruzado catalizada con paladio (acoplamiento de Stille) puede realizarse en un disolvente, tal como tolueno o acetonitrilo. La reacción puede realizarse opcionalmente bajo la influencia de microondas.

20 En la etapa de reacción cc) la escisión oxidativa del alqueno en una función aldehído puede realizarse por las condiciones descritas en Org. Lett. 2004, 6, 3217-3219. El alqueno se trata con tetraóxido de osmio/periodato sódico en una mezcla de disolventes polares, tales como dioxano y agua en presencia de una base, tal como 2,6-lutidina.

En la etapa de reacción dd) la reacción puede realizarse usando métodos convencionales para la aminación reductora. Véase, por ejemplo: J. Med. Chem. 2005, 48, 1745-1758 (preparación del compuesto 68 en la presente memoria) y J. Org. Chem. 1996, 61, 3849-3862. Además, la reacción puede realizarse opcionalmente bajo la influencia de microondas.

25 La etapa de reacción aaa) puede realizarse como se describe, por ejemplo, en Tetrahedron Lett. 1989, 30, 6833-6836.

En este caso, la amina reductora que corresponde a un grupo seleccionado entre



30 en la etapa b) o dd) no posee amino nitrógenos primarios y secundarios adicionales, un grupo protector adecuado, tal como terc-butoxicarbonilo (t-BOC) puede introducirse antes de la reacción con el fin de evitar reacciones no deseadas en dichos amino nitrógenos primarios o secundarios. Las aminas *N*-protegidas ejemplares que tienen más de un átomo de nitrógeno reactivo son *N*-terc-butoxicarbonilpiperazina y 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Dicho grupo protector puede retirarse por escisión cuando ya no es necesario para proporcionar el compuesto de fórmula (I). Las condiciones de reacción para eliminar dicho grupo protector dependen de la elección y las características de este grupo. Por lo tanto, por ejemplo, el terc-butoxicarbonilo puede retirarse por tratamiento con un ácido adecuado. Las metodologías de los grupos protectores (protección y desprotección) se conocen en la técnica y se describen en, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley & Sons (1999).

40 Un compuesto obtenido de fórmula (I) puede convertirse en otro compuesto de fórmula (I) mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 se selecciona entre -alcoxi C_{1-4} puede transformarse en otro compuesto de fórmula (I) en la que R^2 es hidroxilo mediante métodos bibliográficos convencionales para la escisión de éteres. Las condiciones de reacción puede ser las descritas en el Ejemplo 70.

45 Otro ejemplo comprende la transformación de un compuesto de fórmula (I), en la que R^2 se selecciona entre hidroxilo, en otro compuesto de fórmula (I) en la que R^2 se selecciona entre $-\text{CONR}^5\text{R}^5$, en la que R^5 es como se ha definido anteriormente, por reacción con un derivado de cloruro de carbamoilo apropiado de la fórmula $\text{ClCONR}^5\text{R}^5$. Las condiciones de reacción pueden ser las descritas en el Ejemplo 69.

Además, un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es arilo opcionalmente sustituido, puede convertirse en otro compuesto de fórmula (I) en la que R^1 es un arilo opcionalmente sustituido diferente. Las condiciones de reacción pueden ser las descritas en el Intermedio 40 y el Ejemplo 73.

5 Los compuestos de fórmula (III) están disponibles en el mercado, pueden prepararse usando procedimientos descritos en la presente memoria o mediante métodos análogos a los mismos, o de acuerdo con métodos conocidos.

10 En otro aspecto, esta invención se refiere al uso de los compuestos correspondientes a la Fórmula (I) y a la fórmula (Ib) descritas en la presente memoria, en la terapia, por ejemplo, para el uso en el tratamiento o profilaxis de un trastorno relacionado con un receptor 5-HT₆ o para conseguir la reducción del peso corporal y/o de la ganancia de peso corporal.

En otro aspecto más, esta invención se refiere a una formulación farmacéutica que incluye un compuesto como el mencionado anteriormente como ingrediente activo, en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, para el uso en el tratamiento o profilaxis de un trastorno relacionado con el receptor 5-HT₆ o para conseguir la reducción del peso corporal y/o de la ganancia de peso corporal.

15 En la presente memoria se describe un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal que padece un trastorno relacionado con el receptor 5-HT₆ o para conseguir la reducción del peso corporal y/o de la ganancia de peso corporal en un sujeto humano o animal. El método puede incluir administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano o un animal, perro, gato, caballo, vaca) que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I) o (Ib) de la presente memoria, sus sales, o composiciones que contienen los compuestos o las sales.

20 En la presente memoria también se describe un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal que padece un trastorno relacionado con el receptor 5-HT₆, que incluye administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano o un animal, perro, gato, caballo, vaca) que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I) o (Ib) de la presente memoria, sus sales, o composiciones que contienen los compuestos o las sales.

25 En la presente memoria también se describe un método para reducir el peso corporal y/o reducir la ganancia de peso corporal en un sujeto humano o animal, que incluye administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano, o un animal, perro, gato, caballo, vaca) que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más componentes de las Fórmulas (I) o Fórmula (Ib) de la presente memoria, sus sales, o composiciones que contienen los compuestos o las sales. El sujeto puede ser un sujeto con sobrepeso u obeso. En algunas realizaciones, el sujeto puede tener un índice de masa corporal (IMC) de aproximadamente 18,5 kg/m² a aproximadamente 39,9 kg/m² (por ejemplo, de aproximadamente 18,5 kg/m² a aproximadamente 24,9 kg/m²; de aproximadamente 25,0 kg/m² a aproximadamente 29,9 kg/m²; de aproximadamente 30,0 kg/m² a aproximadamente 34,9 kg/m²; de aproximadamente 35,0 kg/m² a aproximadamente 39,9 kg/m²). En algunas realizaciones, el sujeto puede tener un IMC que es igual o mayor de aproximadamente 40 kg/m². En algunas realizaciones, el sujeto puede tener una circunferencia de cintura que es igual o superior a aproximadamente 88,90 cm (por ejemplo, una circunferencia de cintura que es igual o mayor de aproximadamente 101,60 cm). En ciertas realizaciones, el sujeto puede ser un sujeto de sexo femenino que tenga una circunferencia de cintura que es igual o mayor de aproximadamente 88,90 cm. En ciertas realizaciones, el sujeto puede ser un sujeto de sexo masculino que tenga una circunferencia de cintura que es igual o mayor de aproximadamente 101,60 cm. En algunas realizaciones, el sujeto puede tener cualquier combinación de IMC y circunferencia de cintura descritas en la presente memoria (por ejemplo, y sin limitación, el sujeto puede tener una IMC de de aproximadamente 18,5 kg/m² a aproximadamente 24,9 kg/m² y una circunferencia de cintura que es igual o mayor de aproximadamente 88,90 cm (por ejemplo, una circunferencia de cintura que es igual o mayor de aproximadamente 101,60 cm)). La medición del IMC y de la circunferencia de cintura se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos descritos en, por ejemplo, Aronne, L.J. *Obesity Research* 2002, 10, 105S (Aronne). La identificación de los sujetos con sobrepeso u obesos se puede conseguir también usando otros marcadores tales como los que se describen en Arrone.

30 En la presente memoria se describe un procedimiento para el tratamiento de la diabetes tipo II en un sujeto humano o animal que lo necesite, que incluye administrar al sujeto (por ejemplo, un ser humano o un animal, perro, gato, caballo, vaca) que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I) o (Ib) de la presente memoria, sus sales, o composiciones que contienen los compuestos o las sales.

35 En la presente memoria también se describe un procedimiento para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central en un sujeto humano o animal que lo necesite, que incluye administrar al sujeto (por ejemplo, un ser humano o un animal, perro, gato, caballo, vaca) que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I) o (Ib) de la presente memoria, sus sales, o composiciones que contienen los compuestos o las sales. El trastorno del sistema nervioso central puede ser, por ejemplo, la ansiedad, la depresión, los ataques de pánico, los trastornos de la memoria, los trastornos cognitivos, la epilepsia, los trastornos del sueño, la migraña, la anorexia, la bulimia, los trastornos por atracones, los trastornos obsesivos compulsivos, la psicosis, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el corea de Huntington, la

esquizofrenia, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, o el síndrome de abstinencia por abuso de drogas.

5 En la presente memoria también se describe un procedimiento para tratar el dolor en un sujeto humano o animal que lo necesite, que incluye administrar al sujeto (por ejemplo, un ser humano o un animal, perro, gato, caballo, vaca) que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I) o (Ib) de la presente memoria, sus sales, o composiciones que contienen los compuestos o las sales.

10 En la presente memoria también se describe un procedimiento para tratar un trastorno neurodegenerativo en un sujeto humano o animal que lo necesite, que incluye administrar al sujeto (por ejemplo, un ser humano o un animal, perro, gato, caballo, vaca) que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I) o (Ib) de la presente memoria, sus sales, o composiciones que contienen los compuestos o las sales. El trastorno neurodegenerativo puede ser, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, o el corea de Huntington.

15 En la presente memoria también se describe un procedimiento para mejorar el aspecto corporal de un mamífero (que lo necesite) que incluye administrar por vía oral a dicho mamífero uno o más compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I) o (Ib) de la presente memoria, sus sales, o composiciones que contienen los compuestos o las sales en una dosificación eficaz para reducir el apetito. El procedimiento puede incluir la administración repetida de la dosificación hasta que se produzca la pérdida de peso corporal cosméticamente beneficiosa.

20 Los procedimientos delineados en la presente memoria pueden incluir también la etapa de identificar que el sujeto tiene necesidad de tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor 5-HT₆, o de conseguir una reducción del peso corporal y/o de la ganancia de peso corporal. La identificación de un sujeto que necesite tal tratamiento puede dejarse a juicio de un sujeto o de un profesional sanitario y puede ser subjetiva (por ejemplo, una opinión) u objetiva (por ejemplo, medible por un ensayo o por un procedimiento diagnóstico).

25 Otro procedimiento que se describe en la presente memoria es para la profilaxis de un trastorno relacionado con el receptor 5-HT₆, o para conseguir una reducción del peso corporal y/o de la ganancia de peso corporal, que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto como el mencionado anteriormente.

30 También se describe en la presente memoria un método para modular la actividad del receptor 5-HT₆. Los métodos pueden incluir poner en contacto un receptor 5-HT₆ con uno o más compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I) o (Ib) de la presente memoria, sus sales, o composiciones que contienen los compuestos o las sales (por ejemplo, administrando a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto como el mencionado anteriormente).

35 En otro aspecto más, esta invención se refiere al uso de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I) o (Ib) como se describe en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para su uso en la profilaxis y el tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor 5-HT₆ o para conseguir una reducción del peso corporal y/o de la ganancia de peso corporal.

Los compuestos que se mencionaron anteriormente pueden ser agonistas, agonistas parciales o antagonistas del receptor 5-HT₆. Preferiblemente, los compuestos actúan como agonistas parciales o antagonistas del receptor 5-HT₆. Más preferiblemente, los compuestos actúan como antagonistas del receptor 5-HT₆.

40 Los ejemplos de trastornos relacionados con el receptor 5-HT₆ incluyen la obesidad; la diabetes tipo II; trastornos del sistema nervioso central tales como la ansiedad, la depresión, los ataques de pánico, los trastornos de la memoria, los trastornos cognitivos, la epilepsia, los trastornos del sueño, la migraña, la anorexia, la bulimia, los trastornos por atracones, los trastornos obsesivos compulsivos, la psicosis, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el corea de Huntington, la esquizofrenia, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), el síndrome de abstinencia por abuso de drogas (por ejemplo, abuso de cocaína, anfetaminas y/o nicotina), enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por el crecimiento neuronal deficiente, y el dolor.

45 Los compuestos y composiciones son útiles para tratar enfermedades o para conseguir una reducción del peso corporal y/o de la ganancia de peso corporal. Entre las enfermedades se incluyen la obesidad; la diabetes tipo II; los trastornos del sistema nervioso central tales como la ansiedad, la depresión, los ataques de pánico, los trastornos de la memoria, los trastornos cognitivos, la epilepsia, los trastornos del sueño, la migraña, la anorexia, la bulimia, los trastornos por atracones, los trastornos obsesivos compulsivos, la psicosis, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el corea de Huntington, la esquizofrenia, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), el síndrome de abstinencia por abuso de drogas (por ejemplo, abuso de cocaína, anfetaminas y/o nicotina), enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por el crecimiento neuronal deficiente, y el dolor.

55 En un aspecto, esta invención se refiere al uso cosmético de compuestos de Fórmula (I), como se describe en la presente memoria, por ejemplo, para conseguir una pérdida de peso, así como de composiciones cosméticas que contienen dichos compuestos como ingrediente activo, en combinación con un diluyente o vehículo aceptable

cosméticamente. La invención, además, proporciona un método no terapéutico para mejorar el aspecto físico de un mamífero sano no obeso, incluyendo un ser humano, que comprende administrar por vía oral a dicho mamífero un compuesto de fórmula I, como se describe en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente eficaz del mismo, en una dosis eficaz para reducir el apetito, (y repetir dicha dosis hasta que se produzca una reducción del peso corporal o de la ganancia de peso corporal cosméticamente beneficiosa).

Definiciones

Las siguientes definiciones se aplicarán a lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se diga o se indique otra cosa, el término "-alquilo C₁₋₆" representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho alquilo -alquilo C₁₋₆ incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo y pentilo y hexilo de cadena lineal o ramificada. Para partes del intervalo "-alquilo C₁₋₆" se contemplan todos los subgrupos del mismo, tales como -alquilo C₁₋₅, -alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₂, -alquilo C₂₋₆, -alquilo C₂₋₅, -alquilo C₂₋₄, -alquilo C₂₋₃, -alquilo C₃₋₆, -alquilo C₄₋₅, etc. De forma análoga, "aril-alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo -alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más grupos arilo.

A menos que se indique otra cosa, "fluoro-alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo -alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos de dicho fluoro-alquilo C₁₋₆ incluyen 2-fluoroetilo, fluorometilo, trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

A menos que se diga o se indique otra cosa, el término "hidroxi-alquilo C₁₋₄" representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un átomo de hidrógeno del mismo remplazado con OH. Los ejemplos de dicho hidroxi-alquilo C₁₋₄ incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo y 2-hidroximetilpropilo.

A menos que se diga o se indique otra cosa, el término "-alcoxi C₁₋₆" representa un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho -alcoxi C₁₋₆ incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi y pentoxi y hexoxi de cadena lineal y ramificada. Para partes del intervalo "-alcoxi C₁₋₆" se contemplan todos los subgrupos del mismo, tales como -alcoxi C₁₋₅, -alcoxi C₁₋₄, -alcoxi C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₂, -alcoxi C₂₋₆, -alcoxi C₂₋₅, -alcoxi C₂₋₄, -alcoxi C₂₋₃, -alcoxi C₃₋₆, -alcoxi C₄₋₅, etc.

A menos que se diga o se indique otra cosa, "fluoro-alcoxi C₁₋₆" se refiere a un grupo -alcoxi C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos de dicho fluoro-alcoxi C₁₋₆ incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi, monofluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi.

A menos que se diga o se indique otra cosa, el término "-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₂₋₄" representa un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono conectados a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho -alcoxi C₁₋₄-alquilo C₂₋₄ incluyen metoximetilo, etoximetilo, iso-propoximetilo, n-butoximetilo y t-butoximetilo. Para partes del intervalo "-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₂₋₄" se contemplan todos los subgrupos del mismo, tales como -alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₄, -alcoxi C₁₋₄-alquilo C₂₋₃, -alcoxi C₁₋₂-alquilo C₂₋₃, -alcoxi C₂₋₄-alquilo C₂₋₄, -alcoxi C₂₋₃-alquilo C₂₋₄, -alcoxi C₂₋₄-alquilo C₂₋₃, etc.

A menos que se diga o se indique otra cosa, el término "alquenilo C₂₋₆" representa un grupo alquenilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho -alquenilo C₂₋₆ incluyen vinilo, alilo, 2,3-dimetilalilo, 1-butenilo, 1-pentenilo y 1-hexenilo. Para partes del intervalo "alquenilo C₂₋₆" se contemplan todos los subgrupos del mismo, tales como -alquenilo C₂₋₅, -alquenilo C₂₋₄, -alquenilo C₂₋₃, -alquenilo C₃₋₆, -alquenilo C₄₋₅, etc. De forma análoga, "aril-alquenilo C₂₋₆" se refiere a un grupo alquenilo C₂₋₆ sustituido con uno o más grupos arilo. Los ejemplos de dicho aril-alquenilo C₂₋₆ incluyen estirilo y cinnamilo.

A menos que se diga o se indique otra cosa, el término "fluoro-alquenilo C₂₋₆" representa un grupo alquenilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono sustituidos con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos de dicho fluoro-alquenilo C₂₋₆ incluyen 1-fluorovinilo, 1,2-difluorovinilo, trifluorovinilo y 2-fluoropropenilo.

A menos que se diga o se indique otra cosa, el término "-alquinilo C₃₋₄" representa un grupo alquinilo lineal o ramificado de 3 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho -alquinilo C₃₋₄ incluyen 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butenilo y 2-butenilo.

A menos que se diga o se indique otra cosa, el término "cicloalquilo C₃₋₇" representa un grupo alquilo cíclico que tiene un tamaño de anillo de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metil-ciclohexilo y cicloheptilo. Para partes del intervalo "cicloalquilo C₃₋₇" se contemplan todos los subgrupos del mismo, tales como -cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₅, -cicloalquilo C₃₋₄, -cicloalquilo C₄₋₇, -cicloalquilo C₄₋₆, -cicloalquilo C₄₋₅, -cicloalquilo C₅₋₇, -cicloalquilo C₆₋₇, etc.

A menos que se diga o se indique otra cosa, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarburo de uno, dos o tres anillos, que tiene al menos un anillo aromático y que tiene de 6-14 átomos de carbono. Los ejemplos de arilos son fenilo, pentalenilo, indenilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, fluorenilo y antrilo. Los anillos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos. De forma análoga, fenoxi se refiere a un grupo fenilo unido a un átomo de oxígeno.

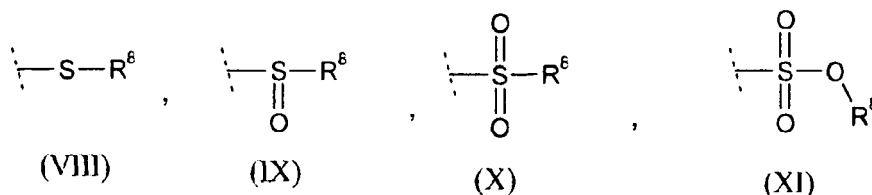
Un grupo arilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier carbono del anillo disponible si el carbono del anillo es en un anillo aromático o un anillo parcialmente saturado.

5 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromático mono- o bicíclico, únicamente un anillo ha de ser aromático, y dicho resto heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o de nitrógeno en cualquier anillo, y que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo (mono- o bicíclico), en el que uno o más de los átomos en el anillo son distintos de carbono, tales como nitrógeno, azufre, oxígeno y selenio. Los ejemplos de dichos anillos heteroarilo incluyen grupos furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazotiazolilo, cromanilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indazolilo, pirazolilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo y 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo. Si un anillo heteroarilo bicíclico está sustituido, puede estar sustituido en cualquier anillo.

15 A menos que se diga o se indique otra cosa, el término "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillos no aromático (es decir, parcial o completamente saturado) mono- o bicíclico que tiene de 4 a 10 átomos en el anillo con al menos un heteroátomo, tal como O, N o S, y los átomos del anillo restantes son carbono. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen grupos piperidilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, azepinilo, azetidino, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, dioxanilo y piperazinilo. Cuando está presente en los grupos heterocíclicos, el átomo de azufre puede estar opcionalmente de forma oxidada (es decir, S=O o O=S=O).

A menos que se diga o se indique otra cosa, el término "halógeno" se referirá a flúor, cloro, bromo o yodo.

20 El término $-S(O)_eR^6$, en la que e es 0, 1, 2 ó 3, tiene el significado que se ilustra por la fórmula (VIII)-(XI):



"Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir, pero no es necesario, y que la descripción incluye casos en los que el acontecimiento o circunstancia sucede y casos en los que no.

25 "Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y no indeseable biológicamente ni de otra manera e incluye que es útil para uso veterinario así como para el uso farmacéutico humano.

"Tratamiento", como se utiliza en la presente memoria, incluye la profilaxis del trastorno o enfermedad mencionada, o la mejoría o eliminación del trastorno una vez que se ha establecido.

30 "Una cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto que confiere un efecto terapéutico sobre el sujeto tratado. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible por algún ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación o siente un efecto).

35 El término "formas de profármaco" significa un derivado farmacológicamente aceptable, el cual es un éster o una amida, biotransformándose dicho derivado en el cuerpo para formar el fármaco activo. Se hace referencia a Goodman y Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8ª ed., Mc-Graw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p.13-15; y "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action" de Richard B. Silverman. Capítulo 8, p 352 (Academic Press, Inc. 1992. ISBN 0-12-643730-0).

Se han usado las siguientes abreviaturas:

- CV se refiere a Coeficiente de Variación,
- 40 DCM se refiere a diclorometano,
- DMSO se refiere a dimetilsulfóxido,
- EDTA se refiere a ácido etilendiamina tetracético,
- EGTA se refiere a ácido etilenobis(oxietilenonitrilo)tetracético,
- ESI se refiere a ionización por electronebulización,

HEPES se refiere a ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico,

HPLC se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento,

LAH se refiere a hidruro de litio y aluminio,

LSD se refiere a ácido lisérgico, dietilamida,

5 MeCN se refiere a acetonitrilo,

SPA se refiere a Ensayo de proximidad por centelleo,

TFA se refiere a ácido trifluoroacético,

THF se refiere a tetrahidrofurano,

UV se refiere a ultravioleta,

10 ac. se refiere a acuoso,

sat. se refiere a saturado,

ta o t.a. se refiere a temperatura ambiente

grad. se refiere a grados Celsius

MeOH se refiere a metanol

15 TLC se refiere a cromatografía de capa fina

equiv. se refiere a equivalentes

20 Todas las formas isoméricas posibles (enantiómeros puros, diastereómeros, tautómeros, mezclas racémicas y mezclas desiguales de dos enantiómeros) para los compuestos definidos están dentro del alcance de la invención. Dichos compuestos pueden aparecer en forma de isómeros de doble enlace cis o trans, *E*- o *Z*. Se contemplan todas las formas isoméricas.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse tal cual o, cuando sea apropiado, en forma de sales farmacológicamente aceptables (sales de adición de ácidos o de bases) de los mismos. Las sales de adición farmacológicamente aceptables que se han mencionado anteriormente pretenden comprender las formas de sales de adición de ácidos y de bases terapéuticamente activas no tóxicas que los compuestos son capaces de formar.

25 Los compuestos que tienen propiedades básicas pueden convertirse en sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables tratando la forma de base con un ácido apropiado. Los ácidos ejemplares incluyen ácidos inorgánicos, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico, ácido hidroxiacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido benzenosulfónico, 30 ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido *p*-aminosalicílico, ácido pamoico, ácido benzoico, ácido ascórbico y similares. Las formas de sales de adición de bases ejemplares son las sales de sodio, potasio, calcio, y sales con aminas farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, amoniaco, alquilaminas, benzatina y aminoácidos, tales como, por ejemplo, arginina y lisina. La expresión sal de adición como se usa en la presente memoria también comprende solvatos que los compuestos y sales de los mismos son capaces de formar, tales como, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

35 Para su uso clínico, los compuestos de la invención pueden formularse como formulaciones farmacéuticas para administración oral, rectal, parenteral u otro modo de administración. Las formulaciones farmacéuticas se preparan normalmente mezclando la sustancia activa, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con excipientes farmacéuticos convencionales. Son ejemplos de excipientes agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, celulosa microcristalina, almidón, glicolato sódico de almidón, hidrogeno fosfato cálcico, estearato magnésico, talco, dióxido de sílice coloidal y similares. Tales formulaciones pueden también contener otros agentes farmacológicamente activos, y aditivos convencionales tales como estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, agentes 40 saborizantes, tampones y similares. Normalmente, la cantidad de compuestos activos está comprendida entre 0,1 y 95% en peso de la preparación, preferiblemente entre 0,2 y 20% en peso en preparaciones para uso parenteral y más preferiblemente entre 1 y 50% en peso en preparaciones para administración oral.

45 El nivel de dosis y la frecuencia de dosificación del compuesto específico variará dependiendo de varios factores incluyendo la potencia del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad del paciente, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el modo y momento de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la enfermedad a tratar, y la 50

terapia a que el paciente esté sometido. Se espera que los compuestos útiles tengan efectos beneficiosos cuando se administran en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg/d a aproximadamente 200 mg/kg/d (por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg/kg/d a aproximadamente 200 mg/kg/d, de aproximadamente 0,1 mg/kg/d a aproximadamente 200 mg/kg/d; de aproximadamente 1 mg/kg/d a aproximadamente 200 mg/kg/d; o de aproximadamente 5 mg/kg/d a aproximadamente 200 mg/kg/d; de aproximadamente 0,001 mg/kg/d a aproximadamente 100 mg/kg/d; de aproximadamente 0,01 mg/kg/d a aproximadamente 100 mg/kg/d; de aproximadamente 0,1 mg/kg/d a aproximadamente 100 mg/kg/d; de aproximadamente 1 mg/kg/d a aproximadamente 100 mg/kg/d; o de aproximadamente 5 mg/kg/d a aproximadamente 100 mg/kg/d; de aproximadamente 0,001 mg/kg/d a aproximadamente 50 mg/kg/d; de aproximadamente 0,01 mg/kg/d a aproximadamente 50 mg/kg/d; de aproximadamente 0,1 mg/kg/d a aproximadamente 50 mg/kg/d; de aproximadamente 1 mg/kg/d a aproximadamente 50 mg/kg/d; o de aproximadamente 5 mg/kg/d a aproximadamente 50 mg/kg/d). En algunas realizaciones, la dosificación diaria puede tener, por ejemplo, un intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kilo de peso corporal, administrados únicamente o en varias dosis, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 25 mg cada una. Normalmente, esa dosificación se administra por vía oral, pero también se puede escoger la administración parenteral.

Las formulaciones además pueden prepararse por métodos conocidos tales como granulación, compresión, microencapsulación, recubrimiento por pulverización, etc. Las formulaciones pueden prepararse por métodos convencionales en formas de dosificación como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, jarabes, suspensiones, supositorios o inyecciones. Las formulaciones líquidas pueden prepararse disolviendo o suspendiendo la sustancia activa en agua o en otros vehículos adecuados. Los comprimidos y los gránulos pueden recubrirse de forma convencional.

En un aspecto más la invención se refiere a métodos para la preparación de compuestos de cualquiera de las fórmulas en la presente memoria que comprenden hacer reaccionar uno cualquiera o más de los compuestos de las fórmulas descritas en la presente memoria, incluyendo cualquiera de los procesos descritos en la presente memoria. Los compuestos de la fórmula (I) anterior pueden prepararse, mediante métodos convencionales, o análogos a los mismos.

Los procesos que se han descrito anteriormente pueden realizarse para dar un compuesto de la invención en forma de una base libre o en forma de una sal de adición de ácidos. Puede obtenerse una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácidos a partir de compuestos de bases. Se han mencionado anteriormente ejemplos de sales de adición que formas ácidos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden poseer uno o más átomos de carbono quirales y, por lo tanto, pueden obtenerse en forma de isómeros ópticos, por ejemplo en forma de un enantiómero puro, o en forma de una mezcla de enantiómeros (racemato), o como una mezcla que contiene diastereómeros. La separación de mezclas de isómeros ópticos para obtener enantiómeros puros se conoce bien en la técnica y, por ejemplo, puede conseguirse por cristalización fraccional de sales con ácidos ópticamente activos (quirales) o mediante separación cromatográfica en columnas quirales.

Los productos químicos usados en las rutas sintéticas descritas en la presente memoria pueden incluir, por ejemplo, disolventes, reactivos, catalizadores y reactivos de grupos protectores y grupos desprotectores. Los métodos que se han descrito anteriormente también pueden incluir adicionalmente etapas, antes o después de las etapas que se describen específicamente en la presente memoria, para añadir o eliminar grupos protectores adecuados con el fin de permitir por último la síntesis de los compuestos.

Además, pueden realizarse diversas etapas sintéticas en una secuencia alterna o en orden para dar los compuestos deseados. En la técnica se conocen transformaciones químicas sintéticas útiles en la sintetización de los compuestos aplicables e incluyen, por ejemplo, las descritos en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y posteriores ediciones de la misma.

Los materiales de partida necesarios para la preparación de los compuestos de fórmula (I) se conocen o pueden prepararse de forma análoga a la preparación de compuestos conocidos.

A continuación, la invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos no limitantes. Los ejemplos específicos que se muestran a continuación deben interpretarse como meramente ilustrativos y no limitativos de modo alguno del resto de la divulgación. Sin mayor elaboración, se cree que un experto en la técnica, en base a la descripción en la presente memoria, utiliza la presente invención en su máxima expresión. Todas las publicaciones citadas en la presente memoria se incorporan por la presente en su totalidad por referencia.

Métodos.

La resonancia magnética nuclear de ^1H (RMN) y la ^{13}C RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Advance DPX 400 a 400,1 y 100,6 MHz, respectivamente, o como alternativa, en un espectrómetro Varian Inova 400 a 400 y

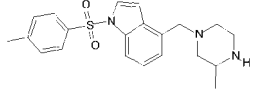
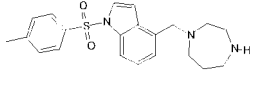
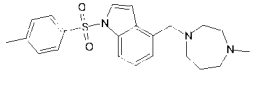
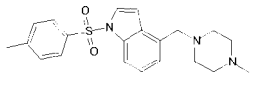
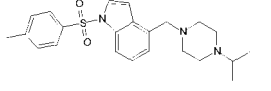
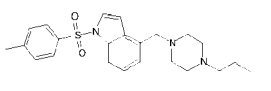
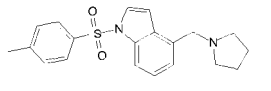
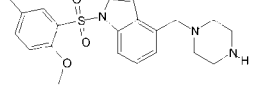
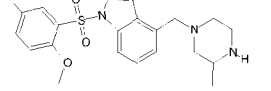
100,5 MHz respectivamente, o como alternativa, en un espectrómetro Bruker RMN 500 a 500,1 MHz y 125,1 MHz, respectivamente, o como alternativa, en un espectrómetro JEOL eclipse 270 a 270,0 MHz y 67,5 MHz, respectivamente. Todos los espectros se registraron usando un disolvente residual como patrón interno.

5 El análisis por HPLC/MS preparativa se realizó en un sistema Waters/Micromass Platform ZQ equipado con el Sistema A: columna ACE 5 C8 (19 x 50 mm), eluyentes: agua MilliQ, MeCN y MilliQ/MeCN/TFA al 0,1% y el Sistema B: Xterra MS C18, columna de 5 μm (19 x 50 mm), eluyentes: agua MilliQ, MeCN y NH_4HCO_3 (50 mM) y el Sistema C: Gilson/YMC AQ C 18; 150 x 30 mm. La espectrometría de masas por electropulverización (MS) se realizó usando un cromatógrafo Líquido Agilent 1100 Series/Detector selectivo de masas (MSD), o como alternativa en un espectrómetro de masas Perkin-Elmer API 150EX, para obtener el ión pseudo molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ de las moléculas diana. El análisis por HPLC/UV preparativa se realizó en un sistema Gilson equipado con el Sistema A: YMC ODS-AQ (150 x 30 mm) Tiempo de gradiente de 8,5 min, o el Sistema B: columna ACE 5 C8 (5 μm , 30 x 100 mm), o el Sistema C: YMC ODS-AQ (50 x 20 mm) Tiempo de gradiente de 5 min usando el sistema de eluyente: agua/TFA al 0,1% y CH_3CN . Se realizaron análisis por HPLC analítica en un sistema Agilent 1100 equipado con el Sistema A: ACE 3 (C8, 50 x 3,0 mm) o el Sistema B: YMC ODS-AQ, (33 x 3,0 mm) usando el sistema de eluyente: agua/TFA al 0,1% y CH_3CN , 1 ml/min, con un tiempo de gradiente de 3 min. Los análisis por GC-MS se realizaron en un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5890 con una columna HP-5MS 15 m x 0,25 mm x 0,25 μm conectada a un detector de MS 5971. La cromatografía ultrarrápida preparativa se realizó en gel de sílice 60 Merck (malla de 230-400). Los compuestos se nombraron usando ACD Name 6,0. Las reacciones por microondas se realizaron con un Personal Chemistry Smith Creator usando viales de procesos Smith de 0,5-2 ml o 2-5 ml equipados con tampones de aluminio y de goma.

TABLA 1

Los ejemplos marcados con "*" son únicamente para referencia.

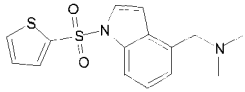
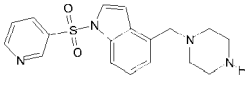
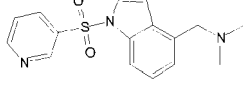
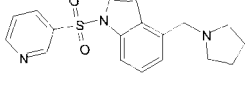
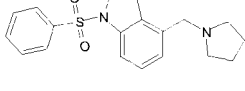
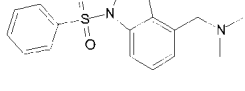
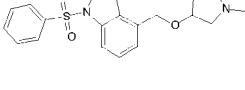
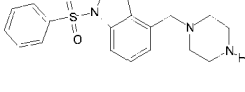
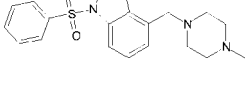
Ejemplo	Nombre Químico	Estructura
1	1-(fenilsulfonil)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol, hidrocloreuro	
2*	4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol, hidrocloreuro	
3*	1-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]pirrolidin-3-amina	
4*	1-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]pirrolidin-3-amina, trifluoroacetato	
5	1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol, bis (trifluoroacetato)	

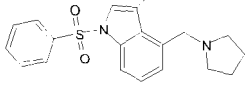
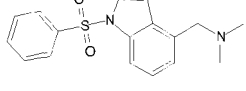
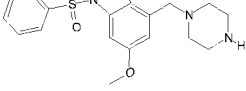
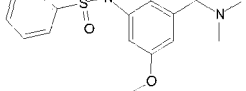
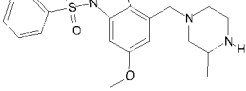
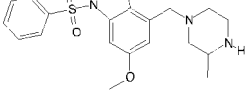
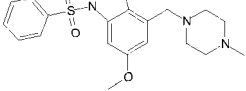
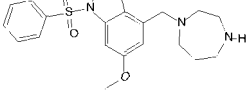
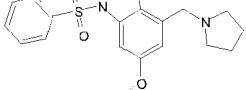
Ejemplo	Nombre Químico	Estructura
6	1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-[(3-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	
7*	4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	
8*	4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	
9	1-[(4-metilfenil)sulfonil]4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	
10	4-[(4-Isopropilpiperazin-1-il)metil]-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	
11	1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-[(4-propilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	
12*	1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol, trifluoroacetato	
13	bis(trifluoroacetato) de 1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonil]-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol	
14	1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonil]-4-[(3-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	

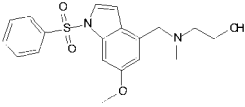
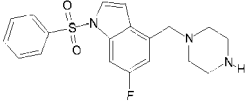
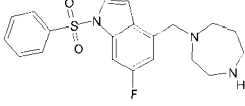
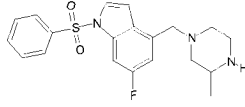
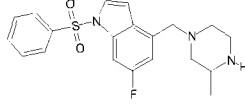
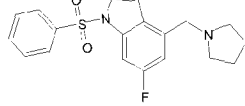
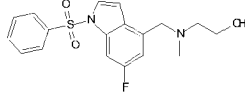
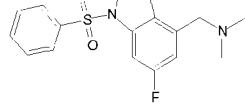
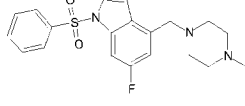
Ejemplo	Nombre Químico	Estructura
15*	<i>N</i> -({1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol-4-il}metil)piperidin-4-amina, bis(trifluoroacetato)	
16*	1-Isopropil- <i>N</i> -({1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol-4-il}metil)piperidin-4-amina, bis(trifluoroacetato)	
17*	1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]-1H-indol, trifluoroacetato	
18	1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-4-[(3-metilpiperazin-1-il)metil]indolina, bis(trifluoroacetato)	
19	1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]indolina, bis(trifluoroacetato)	
20*	1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-4-(pirrolidin-1-ilmetil)indolina, trifluoroacetato	
21	({1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina, trifluoroacetato	
22	1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-4-[(3-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	
23*	4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)-1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	

Ejemplo	Nombre Químico	Estructura
24*	(trifluoroacetato de 1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol	
25	({1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina, trifluoroacetato	
26	1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol, bis (trifluoroacetato)	
27	1-[(2-metilfenil)sulfonyl]-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol bis (trifluoroacetato)	
28	1-[(2-metilfenil)sulfonyl]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	
29*	1-({1-[(2-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol-4-il}metil)pirrolidin-3-ol, trifluoroacetato	
30*	1-[(2-metilfenil)sulfonyl]-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol, trifluoroacetato	
31	2-[metil({1-[(2-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol-4-il}metil)amino]etanol, trifluoroacetato	
32	N,N-dimetil-1-1-[(2-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol-4-il}metanamina, trifluoroacetato	

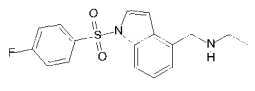
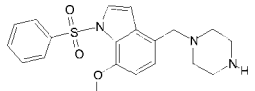
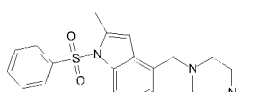
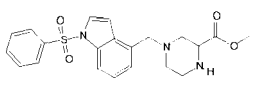
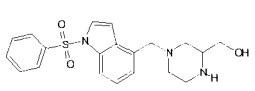
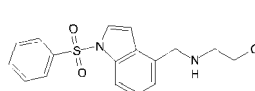
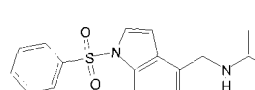
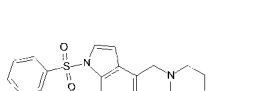

Ejemplo	Nombre Químico	Estructura
33	4-(piperazin-1-ilmetil)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	
34*	{(2R)-1-[(1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol-4-il]metil]pirrolidin-2-il}metanol, trifluoroacetato	
35*	4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol, trifluoroacetato	
36	2-{metil[(1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol-4-il]metil]amino}etanol, trifluoroacetato	
37*	<i>N,N</i> -dimetil-1-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol-4-il)metanamina, trifluoroacetato	
38	4-(piperazin-1-ilmetil)-1-(2-tienilsulfonil)-1H-indol, bis (trifluoroacetato)	
39	<i>N</i> -etil- <i>N</i> -[[1-(2-tienilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]etanamina, trifluoroacetato	
40*	4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1-(2-tienilsulfonil)-1H-indol, trifluoroacetato	
41	4-[(4-propilpiperazin-1-il)metil]-1-(2-tienilsulfonil)-1H-indol, bis (trifluoroacetato)	

Ejemplo	Nombre Químico	Estructura
42	<i>N,N</i> -dimetil-1-[1-(2-tienilsulfonyl)-1H-indol-4-yl]metanamina, trifluoroacetato	
43	4-(piperazin-1-ylmetil)-1-(piridin-3-ilsulfonyl)-1H-indol, tris (trifluoroacetato)	
44	<i>N,N</i> -dimetil-1-[1-(piridin-3-ilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metanamina, bis (trifluoroacetato)	
45*	1-(piridin-3-ilsulfonyl)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol, bis (trifluoroacetato)	
46*	1-(fenilsulfonyl)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol, trifluoroacetato	
47	<i>N,N</i> -dimetil-1-[1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metanamina, trifluoroacetato	
48*	ejemplo comparativo: 4-[[1-(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]metil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol, trifluoroacetato	
49	3-metil-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol, bis (trifluoroacetato)	
50	3-metil-4-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	

Ejemplo	Nombre Químico	Estructura
51*	3-metil-1-(fenilsulfonyl)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol, trifluoroacetato	
52	<i>N,N</i> -dimetil-1-[3-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metanamina, trifluoroacetato	
53	6-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	
54	[[6-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]dimetilamina, trifluoroacetato	
55	6-metoxi-4-[[3-(3R)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	
56	6-metoxi-4-[[3-(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	
57	6-metoxi-4-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	
58*	4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)-6-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	
59*	6-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol, trifluoroacetato	

Ejemplo	Nombre Químico	Estructura
60	2-[[[6-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil](metil)amino]etanol, trifluoroacetato	
61	6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol, bis (trifluoroacetato)	
62*	4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)-6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol, bis (trifluoroacetato)	
63	6-fluoro-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	
64	6-fluoro-4-[[[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	
65*	6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol, trifluoroacetato	
66	2-[[[6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil](metil)amino]etanol, trifluoroacetato	
67	[[[6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]dimetilamina, trifluoroacetato	
68	6-fluoro-4-[4-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	

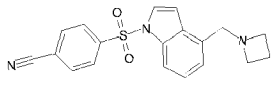
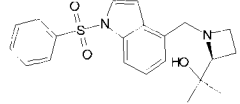
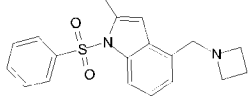
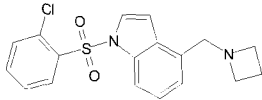
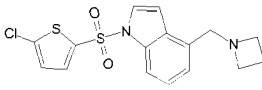
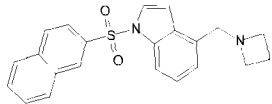
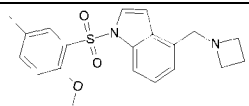
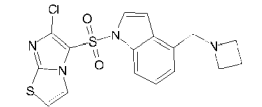
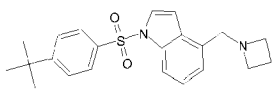
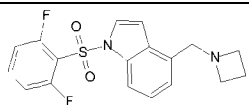
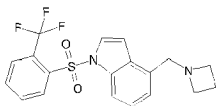
Ejemplo	Nombre Químico	Estructura
69*	dimetilcarbamato de 1-(fenilsulfonyl)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-6-ilo, trifluoroacetato	
70*	4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-6-ol	
71	1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-6-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol, acetato	
72	6-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	
73	1-[(2-clorofenil)sulfonyl]-6-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-3-indol, bis(trifluoroacetato)	
74	1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonyl]-6-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	
75	1-[(2,5-dimetoxifenil)sulfonyl]-6-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol, bis(trifluoroacetato)	
76	2-[[6-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-]-1H-indol-1-il]sulfonyl}benzoniitrilo, bis(trifluoroacetato)	
77	({1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1H-indol-4-il}metil)amina, trifluoroacetato	

Ejemplo	Nombre Químico	Estructura
78	<i>N</i> -([1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1H-indol-4-yl]metil)etanamina, trifluoroacetato	
79	bis(trifluoroacetato) de 7-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol	
80	hidrocloruro de 2-metil-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol	
81	bis(trifluoroacetato) de 4-[[1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-2-carboxilato de metilo	
82	bis(trifluoroacetato) de (4-[[1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-2-il)metanol	
83	trifluoroacetato de (2-metoxietil)[1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]amina	
84	trifluoroacetato de <i>N</i> -[1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]propan-2-amina	
85	bis(trifluoroacetato) de 4-[[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol	
86*	trifluoroacetato de ((2R)-1-[1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]pirrolidin-2-il)metanol	

Ejemplo	Nombre Químico	Estructura
87	trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol	
88	5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo	
89	trifluoroacetato de 5-metoxi-N-metil-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxamida	
90	trifluoroacetato de N-etil-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxamida	
91	trifluoroacetato de 5-etoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-N-(2-tienilmetil)-1H-indolo-2-carboxamida	
92	trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-6-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol	
93	trifluoroacetato de 1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-5-ol	
94*	bis(trifluoroacetato) de 1-(fenilsulfonyl)-4-piperazin-2-il-1H-indol	

Ejemplo	Nombre Químico	Estructura
95*	bis(trifluoroacetato) de 4-(1,4-dimetilpiperazin-2-il)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol	
96	trifluoroacetato de [7-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il](piperazin-1-il)acetonitrilo	
97	trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-7-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol	
98	{[1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-5-il]oxi}acetonitrilo	
99	5-Isopropoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol	
100	5-(benciloxi)-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol	
101	4-[[2-hidroxietil](metil)amino]metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-5-ol	
102*	4-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-5-ol	

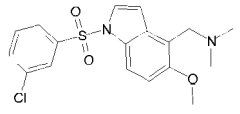
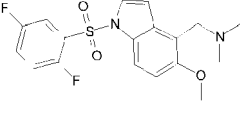
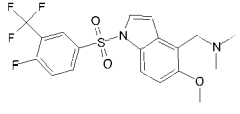
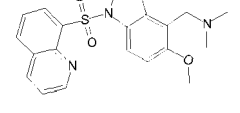
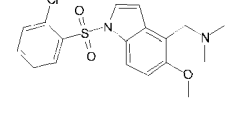
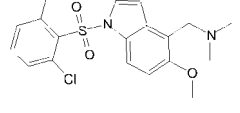
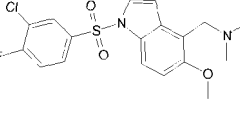
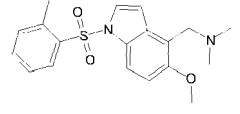
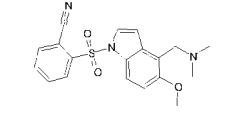
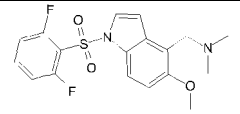
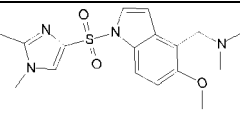
Ejemplo	Nombre Químico	Estructura
103	bis(trifluoroacetato) de [1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metanol	
104	bis(trifluoroacetato) de 5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol	
105	trifluoroacetato de 5-etoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol	
106	trifluoroacetato de 1-fenil-N-[[1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]metanamina	
107	trifluoroacetato de N-[[5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]ciclopropanamina	
108	hidrocloruro de [[5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]dimetilamina	
109	trifluoroacetato de N-[[5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]ciclobutanamina	
110	trifluoroacetato de N-[[5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]-N-metilciclobutanamina	
111	trifluoroacetato de 1-[[1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]azetidin-3-ol	
112	trifluoroacetato de 4-(azetidin-1-ilmetil)-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol	

Ejemplo	Nombre Químico	Estructura
113	trifluoroacetato de 4-[[4-(azetidín-1-ilmetil)-1H-indol-1-il]sulfonyl]benzonitrilo	
114	trifluoroacetato de 2-((2S)-1-[[1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]azetidín-2-il)propan-2-ol	
115	trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol	
116	trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-1-[(2-clorofenil)sulfonyl]-1H-indol	
117	trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-1-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-1H-indol	
118	trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-1-(2-naftilsulfonyl)-1H-indol	
119	trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol	
120	trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonyl]-1H-indol	
121	trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-1-[(4-terc-butilfenil)sulfonyl]-1H-indol	
122	trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-1-[(2,6-difluorofenil)sulfonyl]-1H-indol	
123	trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1H-indol	

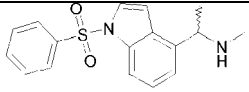
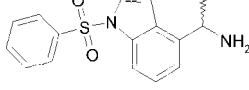
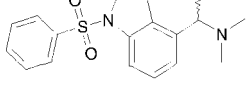
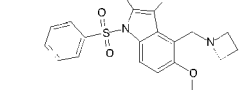
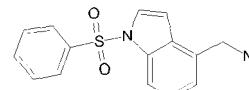
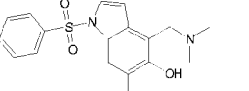
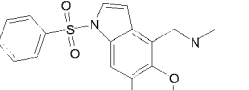
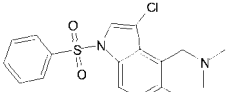
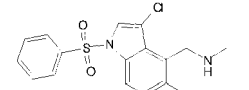
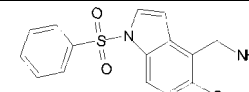
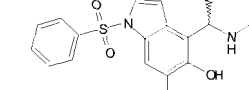
Ejemplo	Nombre Químico	Estructura
124	trifluoroacetato de 3-[[4-(azetidín-1-ilmetil)-1H-indol-1-il]sulfonyl]benzonitrilo	
125	trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-1-[[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1H-indol	
126	trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-1-(2-tienilsulfonyl)-1H-indol	
127	trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-1-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]-1H-indol	
128	trifluoroacetato de [(5-metoxi-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1H-indol-4-il)metil]dimetilamina	
129	trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-7-(benciloxi)-1-(metilsulfonyl)-1H-indol	
130	trifluoroacetato de ((1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonyl]-5-metoxi-1H-indol-4-il)metil)dimetilamina	
131	trifluoroacetato de 4-[(dimetilamino)metil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-5-ol	
132	trifluoroacetato de [[5-etoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]dimetilamina	
133	trifluoroacetato de ((5-etoxi-1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol-4-il)metil)dimetilamina	
134	trifluoroacetato de [[5-etoxi-1-(1-naftilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]dimetilamina	

Ejemplo	Nombre Químico	Estructura
135	trifluoroacetato de {[5-etoxi-1-(2-naftilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina	
136	trifluoroacetato de ({1-[(2-clorofenil)sulfonyl]-5-etoxi-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina	
137	trifluoroacetato de ({1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonyl]-5-etoxi-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina	
138	trifluoroacetato de ({5-metoxi-1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina	
139	trifluoroacetato de ({1-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]-5-metoxi-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina	
140	bis(trifluoroacetato) de {[5-etoxi-1-(quinolin-8-ilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina	
141	trifluoroacetato de {[5-etoxi-1-({5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-2-tienil}sulfonyl)-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina	
142	trifluoroacetato de ({1-[(2,5-diclorofenil)sulfonyl]-5-etoxi-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina	
143	trifluoroacetato de ({5-etoxi-1-[(2,4,6-triclorofenil)sulfonyl]-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina	
144	trifluoroacetato de 1-[5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]-N-metilmetanamina	
145	trifluoroacetato de ({1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol-4-il}metil)metilamina	

Ejemplo	Nombre Químico	Estructura
146	trifluoroacetato de 4-[(dimetilamino)metil]-6-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-5-ol	
147	1-[6-fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina	
148*	6-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-5-ol	
149*	trifluoroacetato de 6-fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol	
150	trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-6-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-5-ol	
151	trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-6-fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol	
152	4-[[etil(metil)amino]metil]-6-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-5-ol	
153	trifluoroacetato de N-[[6-fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]-N-metiletanamina	
154	trifluoroacetato de 6-fluoro-4-[(metilamino)metil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-5-ol	
155	trifluoroacetato de [[6-fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]metilamina	
156	1-{5-metoxi-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina	

Ejemplo	Nombre Químico	Estructura
157	1-{1-[(3-clorofenil)sulfonyl]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina	
158	1-{1-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina	
159	1-(1-{[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl}-5-metoxi-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina	
160	1-[5-metoxi-1-(quinolin-8-ilsulfonyl)-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina	
161	1-{1-[(2-clorofenil)sulfonyl]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina	
162	1-{1-[(2-cloro-6-metilfenil)sulfonyl]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina	
163	1-{1-[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonyl]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina	
164	1-[5-metoxi-1-[(2-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina	
165	2-({4-[(dimetilamino)metil]-5-metoxi-1H-indol-1-il}sulfonyl)benzonitrilo	
166	1-{1-[(2,6-difluorofenil)sulfonyl]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina	
167	1-{1-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonyl]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina	

Ejemplo	Nombre Químico	Estructura
168	1-{5-metoxi-1-[(5-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]-1H-indol-4-il}- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina	
169	1-{5-metoxi-1-[(2-metoxi-4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-4-il}- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina	
170	1-{1-[(2,4-diclorofenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina	
171	1-{1-[(5-bromo-2-metoxifenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina	
172	1-[1-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilsulfonil)-5-metoxi-1H-indol-4-il]- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina	
173	1-[1-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilsulfonil)-5-metoxi-1H-indol-4-il]- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina	
174	1-{1-[(2,5-dimetoxifenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina	
175	1-(5-metoxi-1-{[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-1H-indol-4-il)- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina	
176	1-(5-metoxi-1-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-1H-indol-4-il)- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina	
177	3-({4-[(dimetilamino)metil]-5-metoxi-1H-indol-1-il}sulfonil)benzocitrilo	
178	1-[5-metoxi-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-indol-4-il]- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina	

Ejemplo	Nombre Químico	Estructura
179	metil{-1[1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]etil}amina	
180	{1-[1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]etil}amina	
181	dimetil{1-[1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]etil}amina	
182	4-(azetidina-1-ilmetil)-2,3-dicloro-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol	
183	{[1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]etil}amina	
184	4-[(dimetilamino)etil]-6-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-5-ol	
185	1-[5,6-dimetoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina	
186	trifluoroacetato de {[3-cloro-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]etil}dimetilamina	
187	trifluoroacetato de {[3-cloro-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]etil}metilamina	
188	trifluoroacetato de {[5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]etil}amina	
189	trifluoroacetato de 6-fluoro-4-[1-(metilamino)etil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-5-ol	

Ejemplo	Nombre Químico	Estructura
190	4-[1-(dimetilamino)etil]-6-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-5-ol	
191	trifluoroacetato de {1-[6-fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]etil}metilamina	
192	trifluoroacetato de {1-[6-fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]etil}dimetilamina	

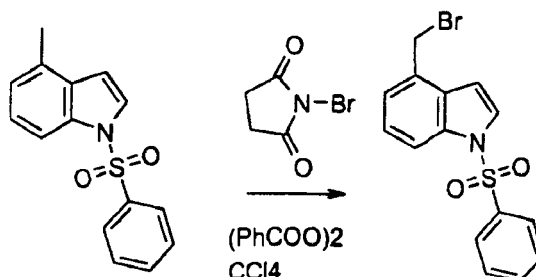
Intermedio 1

4-Metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol

5 El material se preparó de acuerdo con el método bibliográfico (Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1994), 42(10), 2150-3, Tetrahedron Letters (1993), 34(3), 489-92). MS (ESI+) para $C_{15}H_{13}NO_2S$ m/z 272 (M+H)⁺.

Intermedio 2

4-(Bromometil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol



10 El compuesto se obtuvo usando *N*-bromosuccinimida (1,2 equiv.), como agente de bromación, y peróxido de benzoílo (0,25 equiv.), como iniciador, en CCl₄. El producto final se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema de eluyente de 1:1 de cloroformo-hexano) Rendimiento 61,6%, 3,5 g). MS (ESI+) para $C_{15}H_{12}BrNO_2S$ m/z 351 (M+H)⁺ (El compuesto del título se ha descrito previamente en el documento 9602502 A1 19960201)

Ejemplo 1

Hidrocloreto de 1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol

15 Se calentaron 4-(bromometil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol Intermedio 2 (1,025 g), NaHCO₃ (1,5 equiv.) y *N*-BOC-piperazina (1,5 equiv.) a reflujo en etanol durante 40 min. La reacción se controló por TLC (sistema de eluyente: 20:1 de CHCl₃-EtOH). El tratamiento de la extracción en bruto y la purificación adicional por cromatografía en columna (eluyente: CHCl₃) produjo el producto final en forma de un aceite. Este material se trató con HCl 5 M en *i*-PrOH para producir la sal del producto final (300 mg, 24%). La ruta sintética seguida de la preparación del Ejemplo 1 se representa en el siguiente esquema:

20

¡Error! Los objetos no pueden crearse de los códigos de campo de edición.

Rendimiento (sal HCl) 300 mg (24%); MS (ESI+) para $C_{19}H_{21}N_3O_2S \cdot HCl$ m/z 356 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 2

Hidrocloreto de 4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol

25 El 4-(bromometil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol del Intermedio 2, NaHCO₃ y 1-BOC-homopiperazina se disolvieron en etanol y se calentó a reflujo a 85 °C durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó usando

HPLC preparativa/MS, (Sistema A), 20-50%, rendimiento 25,3 mg (19%) del producto protegido. El producto protegido se disolvió en DCM seco y se añadió HCl 2 M en éter dietílico. Después de 6 h de agitación, se evaporó el disolvente produciendo 16,5 mg (83%) del producto en forma de una sal HCl. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,18 (s, 2 H) 3,30-3,51 (m, 4 H) 3,64 (d ap., 4 H) 4,61 (s, 2 H) 7,07 (s, 1 H) 7,34-7,50 (m, 4 H) 7,51-7,58 (m, 1 H) 7,79 (d, J = 3,51 Hz, 1 H) 7,90 (d, J = 7,53 Hz, 2 H) 8,07 (d, J = 8,28 Hz, 1 H).

Ejemplo de Referencia 3

1-[[1-(Fenilsulfonyl)-1H-indol-4-yl]methyl]pyrrolidin-3-amine

El experimento para el Ejemplo 2 se siguió usando pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo. Rendimiento: 821 mg (84%). (ESI+) para C₁₉H₂₁N₃O₂S *m/z* 356 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 4

Trifluoroacetate of 1-[[1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-4-yl]methyl]pyrrolidin-3-amine

El experimento para el Ejemplo 2 se siguió usando 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 163 mg (99%). (ESI+) para C₁₉H₂₁N₃O₂S *m/z* 356 (M+H)⁺.

Intermedio 3

4-Bromo-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol

Se disolvió 4-bromoindol (1,24 g, 6,3 mmol), cloruro de p-toluenosulfonilo (1,32 g, 6,9 mmol) e hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (42 mg, 0,1 mmol) en DCM (50 ml). Se añadió NaOH 2,5 M ac. (6 ml, 15 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h. Se diluyó con agua y DCM, se recogió la fase de DCM, se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró para dar el producto en forma de un material cristalino de color blanco (2,07 g, 5,9 mmol). Rendimiento 94%. MS (ESI+) para C₁₅H₁₂BrNO₂S *m/z* 352 (M+H)⁺.

Intermedio 4

1-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-4-vinyl-1H-indol

Se mezclaron 4-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol (600 mg, 1,71 mmol; Intermedio 3), tributil(vinil)estannano (0,550 ml, 1,88 mmol) y Pd(PPh₃)₂OAc₂ (32 mg, 0,043 mmol) en tolueno seco (8 ml) y se agitó durante 24 h a 110 °C usando un bloque STEM, después a durante 40 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM al 20% en hexano-DCM al 50% en hexano). Esto proporcionó 390 mg del compuesto del título, al 77% en forma de un aceite pegajoso incoloro. MS (ESI+) para C₁₇H₁₅NO₂S *m/z* 298 (M+H)⁺.

Intermedio 5; Lote 1

1-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1H-indolo-4-carbaldehyde

Se añadió OsO₄ (6 mg, 0,023 mmol) a una mezcla agitada de 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-vinil-1H-indol (68 mg, 0,23 mmol; intermedio 4) y 2,6-lutidina (54 µl, 0,46 mmol) en dioxano (6 ml). La mezcla se volvió de incolora a negra en 1 minuto. Se añadió peryodato sódico (0,197 g, 0,92 mmol) en agua (1,5 ml, calentada para disolverse). Se formó inmediatamente una precipitación de color gris. La mezcla se agitó durante 20 min y se repartió entre HCl acuoso 2 M (25 ml) y DCM (25 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se combinó con el Intermedio 5 Lote 2.

Intermedio 5; Lote 2

1-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1H-indolo-4-carbaldehyde

El experimento para el Intermedio 5 Lote 1 se siguió usando OsO₄ (27 mg, 0,11 mmol), 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-vinil-1H-indol (0,32 g, 1,08 mmol; Intermedio 4), 2,6-lutidina (0,251 ml, 0,23 mmol), dioxano (12 ml), peryodato sódico (0,924 g, 4,32 mmol) y agua (4 ml). La mezcla se agitó durante 20 min y se repartió entre HCl acuoso 2 M (25 ml) y DCM (25 ml). La capa orgánica se secó, se filtró, se combinó con el Intermedio 5 Lote 1, y se concentró para dar un rendimiento total de 390 mg, al 99% de un sólido de color negro. MS (ESI+) para C₁₆H₁₃NO₃S *m/z* 300 (M+H)⁻.

Ejemplo 5

bis(trifluoroacetate) of 1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-4-(piperazin-1-ylmethyl)-1H-indol

Se añadieron, en este orden, 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indolo-4-carbaldehído (40 mg, 0,13 mmol; Intermedio 5), 1-BOC-piperazina (27 mg, 0,15 mmol), ácido acético (76 µl, 1,33 mmol) y NaB(OAc)₃H (57 mg, 0,27 mmol) a THF seco (4 ml). La mezcla se irradió usando microondas durante 600 s a 130 °C. Se añadió más cantidad de 1-BOC-piperazina (27 mg, 0,15 mmol) y NaB(OAc)₃H (57 mg, 0,27 mmol) y la mezcla se irradió a 130 °C durante 300 s. Esto dio una conversión del 100% del producto. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se

disolvió en MeOH (1,5 ml) y HCl conc. (0,5 ml) y se irradió usando microondas a 100 °C durante 300 s. La mezcla se filtró y se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 25-47%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (29 mg, 36%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para $C_{20}H_{23}N_3O_2S$ m/z 370 (M+H)⁻.

5 Ejemplo 6

bis(trifluoroacetato) de 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-[(3-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol

El experimento para el Ejemplo 5 se siguió usando 2-metilpiperazina (15 mg, 0,15 mmol), excepto la etapa de desprotección. La purificación se realizó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 22-44%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (32 mg, 39%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI+) para $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ m/z 384 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 7

bis(trifluoroacetato) de 4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol

Se añadieron, en este orden, 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indolo-4-carbaldehído (30 mg, 0,10 mmol; Intermedio 5), 1-BOC-homopiperazina (30 mg, 0,15 mmol), ácido acético (57 μ l, 1,00 mmol) y NaB(OAc)₃H (51 mg, 0,24 mmol) a THF seco (4 ml). La mezcla se irradió usando microondas durante 420 s a 130 °C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml) y HCl conc. (0,5 ml) y se irradió usando microondas a 100 °C durante 300 s. La mezcla se filtró y se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 21-43%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (24 mg, 39%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI+) para $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ m/z 384 (M+H)⁺.

20 Ejemplo de Referencia 8

bis(trifluoroacetato) de 4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol

El procedimiento para el Ejemplo 7 se siguió, excepto la etapa de desprotección, usando *N*-metilhomopiperazina (17 mg, 0,15 mmol). HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 23-44%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (35 mg, 56%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI+) para $C_{22}H_{27}N_3O_2S$ m/z 398 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 9

bis(trifluoroacetato) de 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol

El procedimiento para el Ejemplo 7 se siguió, excepto la etapa de desprotección, usando *N*-metilpiperazina (15 mg, 0,15 mmol). HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 25-48%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (24 mg, 40%) se obtuvo en forma de un sólido de color gris. MS (ESI+) para $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ m/z 384 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 10

bis(trifluoroacetato) de 4-[(4-isopropilpiperazin-1-il)metil]-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol

El procedimiento para el Ejemplo 7 se siguió, excepto la etapa de desprotección, usando 1-isopropilpiperazina (19 mg, 0,15 mmol). HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 28-50%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (21 mg, 32%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI+) para $C_{23}H_{29}N_3O_2S$ m/z 412 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 11

bis(trifluoroacetato) de 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-[(4-propilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol

El procedimiento para el Ejemplo 7 se siguió, excepto la etapa de desprotección, usando *N*-propilpiperazina dihidrobromuro (44 mg, 0,15 mmol). Más cantidad de dibromhidrato de *N*-propilpiperazina (15 mg, 0,05 mmol) y NaB(OAc)₃H (20 mg, 0,09 mmol) y la irradiación a 130 °C durante 300 s proporcionó la conversión completa. HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 28-51%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (19 mg, 29%) se obtuvo en forma de un sólido de color gris. MS (ESI+) para $C_{23}H_{29}N_3O_2S$ m/z 412 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 12

trifluoroacetato de 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol

El procedimiento para el Ejemplo 7 se siguió, excepto la etapa de desprotección, usando pirrolidina (13 μ l, 0,115 mmol). HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 30-53%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (20 mg, 44%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI+) para $C_{20}H_{22}N_2O_2S$ m/z 355 (M+H)⁻.

Intermedio 6

4-Bromo-1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol

El procedimiento para el Intermedio 3 se siguió usando cloruro de (2-metoxi-5-metilfenil)sulfonylo. Rendimiento 1,4 g (72%). MS (ESI+) para $C_{16}H_{14}BrNO_3S$ m/z 382 (M+H)⁺.

5 Intermedio 7

1-[(2-Metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-4-vinil-1H-indol

Se mezclaron 4-bromo-1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol (518 mg, 1,36 mmol; Intermedio 6), tributil(vinil)estannano (0,438 ml, 1,50 mmol) y Pd(PPh₃)₂OAc₂ (51 mg, 0,068 mmol) en tolueno seco (8 ml) y se agitó durante 17 h a 110 °C usando un bloque STEM. La mezcla se filtró y se añadió más cantidad de tributil(vinil)estannano (0,200 ml, 0,68 mmol) y Pd(PPh₃)₂OAc₂ (30 mg, 0,040 mmol) con agitación continua durante 10 23 h. El mismo procedimiento se repitió una vez más (reactivos adicionales) con agitación continua durante 24 h y dio una conversión completa. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (2:3 de DCM/hexano). Esto dio el producto deseado (2,62 g, 59%) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI+) para $C_{18}H_{18}NO_3S$ m/z 328 (M+H)⁺.

15 Intermedio 8

1-[(2-Metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-1H-indolo-4-carbaldehído

Se añadió OsO₄ (10 mg, 0,05 mmol) a una mezcla agitada de 1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-4-vinil-1H-indol (262 mg, 0,80 mmol; Intermedio 7) y 2,6-2,6-lutidina (186 µl, 0,46 mmol) en dioxano (9 ml). La mezcla se volvió de incolora a negra en 1 minuto. Se añadió peryodato sódico (0,684 g, 3,2 mmol) en agua (3 ml, calentada para 20 disolución). Se formó inmediatamente una precipitación de color gris. La mezcla se agitó durante 30 min y se repartió entre HCl acuoso 2 M (25 ml) y DCM (25 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (290 mg, 110%, todavía algo de dioxano de acuerdo con la ¹H RMN) en forma de un sólido de color negro. MS (ESI+) para $C_{17}H_{15}NO_4S$ m/z 330 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

25 bis(trifluoroacetato) de 1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-4-(piperazin-1-il)metil-1H-indol

Se añadieron, en este orden, 1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-1H-indolo-4-carbaldehído (27 mg, 0,082 mmol; Intermedio 8), 1-BOC-piperazina (23 mg, 0,12 mmol), ácido acético (47 µl, 0,82 mmol) y NaB(OAc)₃H (42 mg, 0,20 mmol) a THF seco (4 ml). La mezcla se irradió usando microondas durante 420 s a 130 °C. Se añadió más cantidad de 1-BOC-piperazina (23 mg, 0,12 mmol), ácido acético (23 µl, 0,41 mmol) y NaB(OAc)₃H (42 mg, 0,20 mmol) y la 30 mezcla de reacción se irradió una vez más a 130 °C durante 600 s. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml) y HCl conc. (0,5 ml) y se irradió usando microondas a 100 °C durante 300 s. La mezcla se filtró y se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 23-44%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (22 mg, 45%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para $C_{21}H_{25}N_3O_3S$ m/z 400 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

35 bis(trifluoroacetato) de 1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-4-[(3-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol

Se añadieron, en este orden, 1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-1H-indolo-4-carbaldehído (27 mg, 0,082 mmol; Intermedio 8), 2-metilpiperazina (12 mg, 0,12 mmol), ácido acético (47 µl, 0,82 mmol) y NaB(OAc)₃H (42 mg, 0,20 mmol) a THF seco (4 ml). La mezcla se irradió usando microondas durante 420 s a 130 °C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. La purificación se realizó por HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 25-47%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (18 mg, 34%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para 40 $C_{22}H_{27}N_3O_3S$ m/z 414(M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 15

bis(trifluoroacetato) de N-({1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol-4-il}metil)piperidin-4-amina

Se añadieron, en este orden, 1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-1H-indolo-4-carbaldehído (27 mg, 0,082 mmol; Intermedio 8), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (25 mg, 0,12 mmol), ácido acético (47 µl, 0,82 mmol) y NaB(OAc)₃H (42 mg, 0,20 mmol) a THF seco (4 ml). La mezcla se irradió usando microondas durante 420 s a 130 °C. Se añadió más cantidad de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (25 mg, 0,12 mmol), ácido acético (23 µl, 0,41 mmol) y NaB(OAc)₃H (42 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se irradió una vez más a 130 °C durante 600 s. Aún estaba presente aproximadamente el 30% del material de partida. La mezcla se filtró y se repartió entre 50 DCM (15 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (15 ml). La capa orgánica se concentró. La purificación por tubo ultrarrápido (FlashTube™ de Trikonex; eluyendo con MeOH al 10% en DCM) dio 50 mg. Parte de este material (25 mg) se disolvió en MeOH (1,5 ml) y HCl conc. (0,5 ml) y se irradió usando microondas a 100 °C durante 300 s. La

purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 23-44%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (7 mg, 27%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para $C_{22}H_{27}N_3O_3S$ m/z 414 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 16

bis(trifluoroacetato) de 1-isopropil-N-([1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol-4-yl)methyl]piperidin-4-amina

- 5 Se añadieron, en este orden, 1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-1H-indolo-4-carbaldehído (27 mg, 0,082 mmol; Intermedio 8), 1-isopropilpiperidin-4-amina (17 mg, 0,12 mmol), ácido acético (47 μ l, 0,82 mmol) y NaB(OAc)₃H (42 mg, 0,20 mmol) a THF seco (4 ml). La mezcla se irradió usando microondas durante 420 s a 130 °C. Se añadió más cantidad de 1-isopropilpiperidin-4-amina (17 mg, 0,12 mmol), ácido acético (23 μ l, 0,41 mmol) y NaB(OAc)₃H (42 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se irradió una vez más a 130 °C durante 60 min. Todavía estaba presente aproximadamente el 45% del material de partida. La mezcla se filtró y se concentró. La purificación se realizó por HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 24-46%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (16 mg, 29%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para $C_{25}H_{33}N_3O_3S$ m/z 456 (M+H)⁺.
- 10

Ejemplo de Referencia 17

trifluoroacetato de 1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-4-[(2-metilpirrolidin-1-yl)methyl]-1H-indol

- 15 El procedimiento para el Ejemplo 16 se siguió usando 2-metilpirrolidina (13 μ l, 0,12 mmol). HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 32-55%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (16 mg, 36%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para $C_{22}H_{26}N_2O_3S$ m/z 399 (M+H)⁺.

Intermedio 9

4-Bromo-1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]indolina

- 20 Se añadió en porciones NaBH₃CN (480 mg, 7,63 mmol), en una atmósfera de N₂, a TFA enfriado con hielo (15 ml). La mezcla se agitó durante 15 min y se añadió en porciones 4-bromo-1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol (645 mg, 1,70 mmol; Intermedio 6). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura y se agitó durante 1,5 h. Se añadió más cantidad de NaBH₃CN (480 mg, 7,63 mmol) con agitación continua durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo dos veces con DCM. Las capas de DCM se combinaron y se extrajeron con Na₂CO₃ ac. (pH ~10). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (525 mg, 80%) en forma de un aceite de color amarillo viscoso. MS (ESI+) para $C_{16}H_{16}BrNO_3S$ m/z 382 (M+H)⁺.
- 25

Intermedio 10

1-[(2-Metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-4-vinilindolina

- 30 Se distribuyó 4-bromo-1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]indolina (721 mg en total, 1,89 mmol; Intermedio 9), tributil(vinil)estannano (1,10 ml en total, 3,78 mmol) y Pd(PPh₃)₂OAc₂ (142 mg en total, 0,19 mmol) en tolueno seco (12 ml en total) en 3 tubos y se agitó a 110 °C usando un bloque STEM durante un fin de semana (68 h). Todavía quedaba aproximadamente el 30% del material de partida. Las reacciones se combinaron, se filtraron y se concentraron. Se disolvió de nuevo en MeCN seco (8 ml), se distribuyó en 2 tubos de microondas seguido de la adición de tributil(vinil)estannano (300 μ l, 1,03 mmol) y Pd(PPh₃)₂OAc₂ (30 mg, 0,04 mmol) a cada tubo. Las mezclas se irradiaron por microondas a 180 °C durante 600 s. La filtración y la concentración seguido de la purificación ultrarrápida (hexano al 30% en DCM) dieron el compuesto del título (300 mg, 48%) en forma de un aceite viscoso incoloro. MS (ESI+) para $C_{18}H_{19}NO_3S$ m/z 330 (M+H)⁺.
- 35

Intermedio 11

1-[(2-Metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]indolin-4-carbaldehído

- 40 Se añadió OsO₄ (9 mg, 0,05 mmol) a una mezcla agitada de 1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-4-vinilindolina (240 mg, 0,73 mmol; Intermedio 10) y 2,6-lutidina (170 μ l, 1,46 mmol) en dioxano (12 ml). La mezcla se volvió de incolora a negra en 1 minuto. Se añadió peryodato sódico (0,625 g, 2,92 mmol) en agua (4 ml, calentada para disolución). Se formó inmediatamente una precipitación de color gris. La mezcla se agitó durante 25 min, se combinó con un lote anterior de este intermedio (se siguió este experimento y partiendo del Intermedio 10: 60 mg, 18 mmol), y se repartió entre HCl acuoso 2 M (25 ml) y DCM (25 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (360 mg, todavía algo de dioxano de acuerdo con la H RMN) en forma de un aceite pegajoso de color negro. MS (ESI+) para $C_{17}H_{17}NO_4S$ m/z 332 (M+H)⁺.
- 45

Ejemplo 18

bis(trifluoroacetato) de 1-[(2-Metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-4-[(3-metilpiperazin-1-yl)methyl]indolina

- 50 Se añadieron, en este orden, 1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]indolin-4-carbaldehído (30 mg, 0,091 mmol; Intermedio 11), 2-metilpiperazina (18 mg, 0,18 mmol), ácido acético (52 μ l, 0,91 mmol) y NaB(OAc)₃H (58 mg, 0,27 mmol) a

THF seco (4 ml). La mezcla se irradió con microondas durante 660 s a 130 °C, se filtró, se concentró y se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN/H₂O, TFA al 0,1%). El compuesto del título (13 mg, 22%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para C₂₂H₂₉N₃O₃S *m/z* 416 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

5 **bis(trifluoroacetato) de 1-[(2-Metoxi-5-metilfenil)sulfonil]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]indolina**

El experimento para el Ejemplo 18 se siguió usando 1-metilpiperazina (18 mg, 0,18 mmol). El compuesto del título (21 mg, 36%) se obtuvo en forma de un sólido incoloro. MS (ESI+) para C₂₂H₂₉N₃O₃S *m/z* 416 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 20

trifluoroacetato de 1-[(2-Metoxi-5-metilfenil)sulfonil]-4-(pirrolidin-1-ilmetil)indolina

10 El experimento para el Ejemplo 18 se siguió usando pirrolidina (15 µl, 0,18 mmol). El compuesto del título (15 mg, 33%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para C₂₁H₂₆N₂O₃S *m/z* 387 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

trifluoroacetato de ({1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina

15 El experimento para el Ejemplo 18 se siguió usando hidrocloreto de dimetilamina (15 mg, 0,18 mmol). El compuesto del título (13 mg, 30%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para C₁₉H₂₄N₂O₃S *m/z* 361 (M+H)⁺.

Intermedio 12

1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-4-vinil-1H-indol

20 Se siguió el experimento para el Intermedio 7. La cromatografía ultrarrápida (DCM al 30% en hexano) proporcionó 347 mg, al 75% de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para C₁₆H₁₂FNO₂S *m/z* 302 (M+H)⁺.

Intermedio 13

1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-1H-indolo-4-carbaldehído

25 El procedimiento para el Intermedio 8 se siguió usando OsO₄ (15 mg, 0,058 mmol), 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-vinil-1H-indol (347 mg, 1,15 mmol; Intermedio 12), 2,6-lutidina (268 µl, 2,3 mmol), dioxano (15 ml), peryodato sódico (0,984 g, 4,6 mmol) y agua (5 ml). El compuesto del título (360 mg, 103%, aún algo de dioxano de acuerdo con la H RMN) se obtuvo en forma de un aceite pegajoso de color negro. MS (ESI+) para C₁₅H₁₀FNO₃S *m/z* 304 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

bis(trifluoroacetato) de 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-[(3-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol

30 Se añadieron, en este orden, 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-indolo-4-carbaldehído (30 mg, 0,099 mmol; Intermedio 13), 2-metilpiperazina (20 mg, 0,20 mmol), ácido acético (57 µl, 0,99 mmol) y NaB(OAc)₃H (63 mg, 0,30 mmol) a THF seco (4 ml). La mezcla se irradió usando microondas durante 900 s a 130 °C. La mezcla se filtró y se concentró. La purificación se realizó por HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN, TFA al 0,1%). El compuesto del título (26 mg, 43%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para C₂₀H₂₂FN₃O₂S *m/z* 388 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 23

35 **bis(trifluoroacetato) de 4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)-1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-indol**

40 Se añadieron, en este orden, 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-indolo-4-carbaldehído (30 mg, 0,099 mmol; Intermedio 13), 1-BOC-homopiperazina (39 µl, 0,20 mmol), ácido acético (57 µl, 0,99 mmol) y NaB(OAc)₃H (63 mg, 0,30 mmol) a THF seco (4 ml). La mezcla se irradió usando microondas durante 900 s a 130 °C. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml) y HCl conc. (0,5 ml) y se irradió usando microondas a 100 °C durante 300 s. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN, TFA al 0,1%). El compuesto del título (24 mg, 39%) se obtuvo en forma de un sólido incoloro. MS (ESI+) para C₂₀H₂₂FN₃O₂S *m/z* 388 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 24

trifluoroacetato de 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol

45 El experimento para el Ejemplo 22 se siguió usando pirrolidina (16 µl, 0,20 mmol). El compuesto del título (21 mg, 45%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para C₁₉H₁₉FN₂O₂S *m/z* 359 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

trifluoroacetato de (1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1H-indol-4-yl)dimetilamina

El experimento para el Ejemplo 22 se siguió usando hidrocloreto de dimetilamina (16 mg, 0,20 mmol). El compuesto del título (13 mg, 29%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para $C_{17}H_{17}FN_2O_2S$ m/z 333 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

bis(trifluoroacetato) de 1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-4-(piperazin-1-ylmetil)-1H-indol

Se añadieron, en este orden, 1-[(4-Fluorofenil)sulfonyl]-1H-indolo-4-carbaldehído (75 mg, 0,25 mmol; Intermedio 13), 1-BOC-piperazina (92 mg, 0,50 mmol), ácido acético (0,141 ml, 2,47 mmol) y NaB(OAc)₃H (157 mg, 0,74 mmol) a THF seco (5 ml). La mezcla se irradió usando microondas durante 900 s a 130 °C. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (3 ml) y HCl conc. (1,5 ml) y se irradió usando microondas a 100 °C durante 300 s. Se evaporó el MeOH y la suspensión resultante se repartió entre DCM y Na₂CO₃ ac. saturado. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. La mitad del producto en bruto se purificó por HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN, TFA al 0,1%). El compuesto del título (26 mg, 17%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para $C_{19}H_{20}FN_3O_2S$ m/z 374 (M+H)⁺.

Intermedio 14

4-Bromo-1-[(2-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol

Se añadió NaOH ac. 2,5 M (5 ml) a una mezcla en agitación de 4-bromo-1H-indol (1000 mg, 5,3 mmol), cloruro de 2-metil-bencenosulfonylo (1100 mg, 5,6 mmol) y hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (173 mg, 0,5 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM y agua y las capas se separaron. El DCM se lavó con agua 2 veces, se secó (MgSO₂) y se concentró para dar 1,6 g del material en bruto que se purificó usando cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyente 9:1 de EtOAc:hexano) dando el producto del título (1 g, 54%). MS (ESI+) para $C_{15}H_{12}BrNO_2S$ m/z 350 (M+H)⁺.

Intermedio 15

1-[(2-Metilfenil)sulfonyl]-4-vinil-1H-indol

Se disolvió 4-bromo-1-[(2-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol (500 mg, 1,43 mmol; Intermedio 14) en MeCN seco (8 ml) y se distribuyó en dos viales para microondas. A cada vial se le añadió tributil(vinil)estannano (0,417 ml, 1,43 mmol) y Pd(PPh₃)₂OAc₂ (27 mg, 0,036 mmol). Las mezclas de reacción se irradiaron con microondas a 180 °C durante 720 s. Las mezclas se combinaron, se filtraron y se concentraron. La purificación se realizó por cromatografía ultrarrápida (hexano al 30% en DCM). Esto proporcionó el producto (300 mg, 71%) en forma de un aceite pegajoso de color amarillo. MS (ESI+) para $C_{17}H_{15}NO_2S$ m/z 298 (M+H)⁺.

Intermedio 16

1-[(2-Metilfenil)sulfonyl]-1H-indolo-4-carbaldehído

Se añadió OsO₄ (15 mg, 0,06 mmol) a una mezcla agitada de 1-[(2-metilfenil)sulfonyl]-4-vinil-1H-indol (300 mg, 1,01 mmol; Intermedio 15) y 2,6-lutidina (235 µl, 2,02 mmol) en dioxano (24 ml). La mezcla se volvió de incolora a negra en 3 minutos. Se añadió peryodato sódico (0,865 g, 4,04 mmol) en agua (8 ml, calentada para disolución). Se formó inmediatamente una precipitación de color gris. La mezcla se agitó durante 1,40 h y se extrajo con HCl acuoso 2 M (25 ml) y DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (358 mg, 118%, aún algo de dioxano de acuerdo con la H RMN) en forma de una goma de color negro. MS (ESI+) para $C_{16}H_{13}NO_3S$ m/z 300 (M+H)⁻.

Ejemplo 27

bis(trifluoroacetato) de 1-[(2-metilfenil)sulfonyl]-4-(piperazin-1-ylmetil)-1H-indol

Se añadieron, en este orden, 1-[(2-metilfenil)sulfonyl]-1H-indolo-4-carbaldehído (50 mg, 0,17 mmol; Intermedio 16), 1-BOC-piperazina (62 mg, 0,33 mmol), ácido acético (95 µl, 1,67 mmol) y NaB(OAc)₃H (106 mg, 0,50 mmol) a THF seco (4 ml). La mezcla se irradió con microondas durante 720 s a 130 °C. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml) y HCl conc. (0,5 ml) y se irradió usando microondas a 100 °C durante 300 s. La mezcla se filtró y se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 19-42%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (7 mg, 7%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para $C_{20}H_{23}N_3O_2S$ m/z 370 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

bis(trifluoroacetato) de 1-[(2-metilfenil)sulfonil]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol

5 Se añadieron, en este orden, 1-[(2-metilfenil)sulfonil]-1H-indolo-4-carbaldehído (50 mg, 0,17 mmol; Intermedio 16), 1-metilpiperazina (34 μ l, 0,33 mmol), ácido acético (95 μ l, 1,67 mmol) y NaB(OAc)₃H (106 mg, 0,50 mmol) a THF seco (4 ml). La mezcla se irradió con microondas durante 720 s a 130 °C, se filtró, se concentró y se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 23-50%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (17 mg, 16%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI+) para C₂₁H₂₅N₃O₂S *m/z* 384 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 29

trifluoroacetato de 1-[(1-[(2-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-4-il)metil]pirrolidin-3-ol

10 El experimento para el Ejemplo 28 se siguió usando pirrolidin-3-ol (28 μ l, 0,33 mmol). HPLC/UV (Sistema A, MeCN al 22-49%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (17 mg, 20%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para C₂₀H₂₂N₂O₃S *m/z* 371 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 30

trifluoroacetato de 1-[(2-metilfenil)sulfonil]-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol

15 El experimento para el Ejemplo 28 se siguió usando pirrolidina (28 μ l, 0,33 mmol). HPLC/UV (Sistema A, MeCN al 28-53%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (12 mg, 17%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para C₂₀H₂₂N₂O₂S *m/z* 355 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

trifluoroacetato de 2-[metil(1-[(2-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-4-il)metil]amino]etanol

20 El experimento para el Ejemplo 28 se siguió usando 2-(metilamino)etanol (27 μ l, 0,33 mmol). HPLC/UV (Sistema A, MeCN al 22-49%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (16 mg, 21%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para C₁₉H₂₂N₂O₃S *m/z* 359 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

trifluoroacetato de N,N-dimetil-1-[(1-[(2-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-4-il)metanamina]

25 El experimento para el Ejemplo 28 se siguió usando hidrocloreuro de dimetilamina (27 mg, 0,33 mmol). HPLC/UV (Sistema A, MeCN al 23-50%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (11 mg, 15%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para C₁₈H₂₀N₂O₂S *m/z* 329 (M+H)⁺.

Intermedio 17

4-Bromo-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol

30 Se añadió NaOH ac. 2,5 M (5 ml) a una mezcla en agitación de 4-bromo-1H-indol (1000 mg, 5,3 mmol), cloruro de 3-(trifluorometil)bencenosulfonilo (1300 mg, 5,6 mmol) e hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (173 mg, 0,5 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM y agua y las capas se separaron. El DCM se lavó con agua 2 veces, se secó (MgSO₂) y se concentró para dar 1,6 g de material en bruto que se purificó usando cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyente 9:1 de EtOAc:hexano) dando el producto del título (0,91 g, 44%). MS (ESI+) para C₁₅H₉BrF₃NO₂S *m/z* 404,2 (M+H)⁺.

35

Intermedio 18

1-[[3-(Trifluorometil)fenil]sulfonil]-4-vinil-1H-indol

40 El experimento para el Intermedio 15 se siguió usando 4-bromo-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol (500 mg, 1,24 mmol; Intermedio 17), tributil(vinil)estannano (0,723 ml en total, 2,86 mmol) y Pd(PPh₃)₂OAc₂ (46 mg en total, 0,062 mmol). El compuesto del título (348 mg, 80%) se obtuvo en forma de un aceite pegajoso de color amarillo. MS (ESI+) para C₁₇H₁₂F₃NO₂S *m/z* 352 (M+H)⁺.

Intermedio 19

1-[[3-(Trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indolo-4-carbaldehído

45 El experimento para el Intermedio 16 se siguió usando 1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-4-vinil-1H-indol (348 mg, 0,99 mmol; Intermedio 18), OsO₄ (13 mg, 0,05 mmol), 2,6-lutidina (230 μ l, 2,0 mmol) y peryodato sódico (0,848 g, 3,96 mmol). El compuesto del título se obtuvo (368 mg, 105%, aún algo de dioxano de acuerdo con la H RMN) en forma de una goma de color negro. MS (ESI+) para C₁₆H₁₀F₃NO₃S *m/z* 354 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

bis(trifluoroacetato) de 4-(piperazin-1-ilmetil)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1H-indol

Se añadieron, en este orden, 1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1H-indolo-4-carbaldehído (58 mg, 0,16 mmol; Intermedio 19), 1-BOC-piperazina (61 mg, 0,33 mmol), ácido acético (94 μ l, 1,64 mmol) y NaB(OAc)₃H (104 mg, 0,49 mmol) a THF seco (4 ml). La mezcla se irradió con microondas durante 720 s a 130 °C. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml) y HCl conc. (0,5 ml) y se irradió usando microondas a 100 °C durante 300 s. La mezcla se filtró y se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 20-45%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (57 mg, 53%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para C₂₀H₂₀F₃N₃O₂S *m/z* 424 (M+H)⁺.

10 Ejemplo de Referencia 34

trifluoroacetato de {(2R)-1-[(1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1H-indol-4-il)metil]pirrolidin-2-il}metanol

Se añadieron, en este orden, 1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1H-indolo-4-carbaldehído (58 mg, 0,16 mmol; Intermedio 19), (2R)-pirrolidin-2-ilmetanol (32 μ l, 0,33 mmol), ácido acético (94 μ l, 1,64 mmol) y NaB(OAc)₃H (104 mg, 0,49 mmol) a THF seco (4 ml). La mezcla se irradió con microondas durante 720 s a 130 °C, se filtró, se concentró y se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 27-49%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (40 mg, 44%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para C₂₁H₂₁F₃N₂O₃S *m/z* 439 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 35

trifluoroacetato de 4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1H-indol

20 El experimento para el Ejemplo 34 se siguió usando pirrolidina (27 μ l, 0,33 mmol). HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 29-51%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (32 mg, 38%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para C₂₀H₁₉F₃N₂O₂S *m/z* 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 36

trifluoroacetato de 2-{metil[(1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1H-indol-4-il)metil]amino}etanol

25 El experimento para el Ejemplo 34 se siguió usando 2-(metilamino)etanol (26 μ l, 0,33 mmol). HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 27-49%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (33 mg, 38%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para C₁₉H₁₉F₃N₂O₃S *m/z* 413 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

trifluoroacetato de N,N-dimetil-1-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1H-indol-4-il)metanamina

30 El experimento para el Ejemplo 34 se siguió usando hidrocloreto de dimetilamina (27 mg, 0,33 mmol). HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 27-49%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (33 mg, 38%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para C₁₈H₁₇F₃N₂O₂S *m/z* 383 (M+H)⁺.

Intermedio 20

4-Bromo-1-(2-tienilsulfonyl)-1H-indol

35 Se añadió NaOH ac. 2,5 M (3 ml) a una mezcla en agitación de cloruro de 2-tiofenosulfonyl (1,03 g, 5,61 mmol). 4-bromoindol (1,00 g, 5,10 mmol) e hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (87 mg, 0,05 mmol). La reacción se agitó durante una noche (22 h). Se añadió más cantidad de cloruro de 2-tiofenosulfonyl (50 mg, 0,27 mmol) con agitación continua durante 3 h. Se dejó que las capas se separaran. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró para conseguir el compuesto del título (1,67 g, 96%) en forma de un sólido de color gris. MS (ESI+) para C₁₂H₈BrNO₂S₂ *m/z* 342 (M+H)⁺.

Intermedio 21

1-(2-Tienilsulfonyl)-4-vinil-1H-indol

45 El experimento para el Intermedio 15 se siguió usando 4-bromo-1-(2-tienilsulfonyl)-1H-indol (500 mg, 1,46 mmol; Intermedio 20), tributil(vinil)estannano (un total de 0,864 ml, 2,92 mmol) y Pd(PPh₃)₂OAc₂ (un total de 55 mg, 0,073 mmol). El compuesto del título (333 mg, 79%) se obtuvo en forma de un sólido incoloro. MS (ESI+) para C₁₄H₁₁NO₂S₂ *m/z* 290(M+H)⁺.

Intermedio 22

1-(2-Tienilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído

El experimento para el Intermedio 16 se siguió usando 1-(2-tienilsulfonil)-4-vinil-1H-indol (333 mg, 1,15 mmol; Intermedio 21), OsO₄ (15 mg, 0,06 mmol), 2,6-lutidina (268 µl, 2,30 mmol) y peryodato sódico (0,984 g, 4,60 mmol). El compuesto del título se obtuvo (306 mg, 91%, aún algo de dioxano de acuerdo con la H RMN) en forma de una goma de color negro. MS (ESI+) para C₁₃H₉NO₃S₂ *m/z* 292 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

bis(trifluoroacetato) de 4-(piperazin-1-ilmetil)-1-(2-tienilsulfonil)-1H-indol

Se añadieron, en este orden, 1-(2-tienilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído (51 mg, 0,18 mmol; Intermedio 22), 1-BOC-piperazina (65 mg, 0,35 mmol), ácido acético (100 µl, 1,75 mmol) y NaB(OAc)₃H (111 mg, 0,53 mmol) a THF seco (4 ml). La mezcla se irradió con microondas durante 720 s a 130 °C. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml) y HCl conc. (0,5 ml) y se irradió usando microondas a 100 °C durante 300 s. La mezcla se filtró y se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 18-44%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (32 mg, 31%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI+) para C₁₇H₁₉N₃O₂S₂ *m/z* 362 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

trifluoroacetato de N-etil-N-[[1-(2-tienilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]etanamina

Se añadieron, en este orden, 1-(2-tienilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído (51 mg, 0,18 mmol; Intermedio 22), N-etiletanoamina (36 µl, 0,35 mmol), ácido acético (100 µl, 1,75 mmol) y NaB(OAc)₃H (111 mg, 0,53 mmol) a THF seco (4 ml). La mezcla se irradió con microondas durante 720 s a 130 °C, se filtró, se concentró y se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 23-50%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (7 mg, 9%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI+) para C₁₇H₂₀N₂O₂S₂ *m/z* 349 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 40

trifluoroacetato de 4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1-(2-tienilsulfonil)-1H-indol

El experimento para el Ejemplo 39 se siguió usando pirrolidina (29 µl, 0,35 mmol). HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 21-48%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (34 mg, 43%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI+) para C₁₇H₁₈N₂O₂S₂ *m/z* 347 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

bis(trifluoroacetato) de 4-[[4-propilpiperazin-1-il]metil]-1-(2-tienilsulfonil)-1H-indol

El experimento para el Ejemplo 39 se siguió usando dibromhidrato de 1-propilpiperazina (102 mg, 0,35 mmol). HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 19-45%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (24 mg, 45%) se obtuvo en forma de un sólido de color gris. MS (ESI+) para C₂₀H₂₅N₃O₂S₂ *m/z* 404 (M+H)⁺.

Ejemplo 42

trifluoroacetato de N,N-dimetil-1-[1-(2-tienilsulfonil)-1H-indol-4-il]metanamina

El experimento para el Ejemplo 39 se siguió usando hidrocloreto de dimetilamina (29 mg, 0,35 mmol). HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 20-45%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (20 mg, 26%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI+) para C₁₅H₁₆N₂O₂S₂ *m/z* 321 (M+H)⁺.

Intermedio 23

hidrocloreto de cloruro de piridin-3-sulfonilo

Se mezclaron ácido piridin-3-sulfónico (3,00 g, 18,8 mmol) y PCI₅ (4,79 g, 23,0 mmol) en POCl₃ (6 ml). La reacción se agitó y se calentó a reflujo a 120 °C durante una noche (15 h). Se enfrió a ta, se diluyó con CHCl₃ (20 ml) y se saturó con HCl (g). Esto dio una precipitación de color blanco, que se retiró por filtración, se lavó con CHCl₃ y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (3,36 g, 83%) en forma de un polvo de color blanco.

Intermedio 24

4-Bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-indol

Se añadió NaOH ac. 2 M (1 ml) a una mezcla agitada de hidrocloreto de cloruro de piridin-3-sulfonilo (240 mg, 1,12 mmol; Intermedio 23), 4-bromoindol (200 mg, 1,02 mmol) e hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (35 mg, 0,10 mmol). La reacción se agitó durante 45 min y se dejó que las capas se separasen. La capa orgánica se lavó dos veces con NaOH ac. diluido, se secó y se concentró para obtener el compuesto del título (325 mg, 95%) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (malla) para C₁₃H₉BrN₂O₂S *m/z* 337 (M+H)⁺.

Intermedio 25

1-(Piridin-3-ilsulfonil)-4-vinil-1H-indol

5 El experimento para el Intermedio 15 se siguió usando 4-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-indol (285 mg, 0,85 mmol; Intermedio 24) en MeCN seco (5 ml, un vial), tributil(vinil)estannano (0,494 ml, 1,69 mmol) y Pd(PPh₃)₂OAc₂ (32 mg, 0,042 mmol). La cromatografía ultrarrápida (MeOH al 1% en DCM) proporcionó el compuesto del título (208 mg, 80%) en forma de un aceite pegajoso de color amarillo. MS (ESI+) para C₁₅H₁₂N₂O₂S *m/z* 285 (M+H)⁺.

Intermedio 26

1-(Piridin-3-ilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído

10 El experimento para el Intermedio 16 se siguió usando 1-(piridin-3-ilsulfonil)-4-vinil-1H-indol (208 mg, 0,73 mmol; Intermedio 25), OsO₄ (9 mg, 0,04 mmol), 2,6-lutidina (170 μl, 1,46 mmol) y peryodato sódico (0,625 g, 2,92 mmol). Después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, una parte del material era insoluble en DCM/MeOH y se retiró por filtración. El compuesto del título (123 mg, 59%, aún algo de dioxano de acuerdo con la H RMN) se obtuvo en forma de una goma de color negro. MS (ESI+) para C₁₄H₁₀N₂O₃S *m/z* 287 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

15 **tris(trifluoroacetato) de 4-(piperazin-1-ilmetil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-indol**

20 Se añadieron, en este orden, 1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído (41 mg, 0,14 mmol; Intermedio 26), 1-BOC-piperazina (53 mg, 0,29 mmol), ácido acético (82 μl, 1,43 mmol) y NaB(OAc)₃N (91 mg, 0,43 mmol) a THF seco (4 ml). Se añadió más cantidad de 1-BOC-piperazina (27 mg, 0,14 mmol), ácido acético (41 μl, 0,72 mmol) y NaB(OAc)₃H (45 mg, 0,21 mmol). La mezcla se irradió con microondas durante 900 s a 130 °C. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml) y HCl conc. (0,5 ml) y se irradió usando microondas a 100 °C durante 300 s. La mezcla se filtró y se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 13-33%. TFA al 0,1%).

El compuesto del título (9 mg, 9%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo MS (ESI+) para C₁₈H₂₀N₄O₂S *m/z* 357 (M+H)⁺.

Ejemplo 44

25 **bis(trifluoroacetato) de N,N-dimetil-1-[1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-indol-4-il]metanamina**

30 Se añadieron, en este orden, 1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído (41 mg, 0,14 mmol; Intermedio 26), hidrocloreuro de dimetilamina (23 mg, 0,29 mmol), ácido acético (82 μl, 1,43 mmol) y NaB(OAc)₃H (91 mg, 0,43 mmol) a THF seco (4 ml). Se añadió más cantidad de hidrocloreuro de dimetilamina (12 mg, 0,14 mmol), ácido acético (41 μl, 0,72 mmol) y NaB(OAc)₃H (45 mg, 0,21 mmol). La mezcla se irradió con microondas durante 900 s a 130 °C, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 18-45%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (5 mg, 7%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI+) para C₁₆H₁₇N₃O₂S *m/z* 316 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 45

bis(trifluoroacetato) de 1-(piridin-3-ilsulfonil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol

35 El experimento para el Ejemplo 44 se siguió usando pirrolidina (24 μl, 0,29 mmol). HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 22-48%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (12 mg, 15%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI+) para C₁₈H₁₉N₃O₂S *m/z* 342 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 46

trifluoroacetato de 1-(fenilsulfonil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol

40 Se añadieron K₂CO₃ (59 mg, 0,43 mmol) y pirrolidina (35 μl, 0,43 mmol) a 4-(bromometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (30 mg, 0,086 mmol; Intermedio 2) en MeCN seco (4 ml). La mezcla se irradió con microondas a 150 °C durante 600 s. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó por HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 25-52%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (23 mg, 60%) se obtuvo en forma de un sólido incoloro. MS (ESI+) para C₁₉H₂₀N₂O₂S *m/z* 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

45 **trifluoroacetato de N,N-dimetil-1-[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metanamina**

El experimento para el Ejemplo 46 se siguió usando hidrocloreuro de dimetilamina (35 mg, 0,43 mmol) y K₂CO₃ (118 mg, 0,86 mmol). HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 20-46%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (20 mg, 55%) se obtuvo en forma de un sólido incoloro. MS (ESI+) para C₁₇H₁₈N₂O₂S *m/z* 315 (M+H)⁺.

Ejemplo Comparativo 48

trifluoroacetato de 4-[[[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]metil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol

Se disolvió 1-metilpirrolidin-3-ol (3,2 mg, 0,030 mmol) en THF seco (1 ml), se añadió carbonato potásico (7,9 mg, 0,060 mmol) y la mezcla se calentó en un bloque STEM a 75 °C. Después de 20 min, se añadió 4-(bromometil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol (0,01 g, 0,03 mmol; Intermedio 2) y la mezcla se calentó durante 1 h más. Se añadieron agua (2 ml) y acetato de etilo (2 ml) y se separaron. La capa orgánica se extrajo con salmuera (2 ml) y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa/UV (Sistema A MeCN al 10-40% TFA al 0,1%) produciendo 2,9 mg (14%) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo claro. MS (ESI+) para $C_{20}H_{22}N_2O_3S$ m/z 371 (M+H)⁺.

Intermedio 27

4-Bromo-1H-indolo-3-carbaldehído

Se añadió gota a gota $POCl_3$ (1,02 g, 6,63 mmol) a DMF enfriado con hielo (3 ml) y se agitó durante 15 min. Se añadió lentamente 4-bromoindol (1,00 g, 5,10 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla se calentó a 35 °C con agitación continua durante 1,20 h (se formó una precipitación de color amarillo). La mezcla de reacción se enfrió sobre hielo y se trató con hielo y NaOH ac. p/p al 20% a pH 14 (color rosa). El calentamiento a reflujo durante 15 min proporcionó una solución transparente de color amarillo, que formó una precipitación de color blanco cuando se dejó que alcanzara la ta. La precipitación se retiró por filtración, se aclaró con agua enfriada con hielo y se secó a presión reducida durante el fin de semana para dar el compuesto del título (1,14 g, 65%) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI+) para C_9H_6BrNO m/z 224 (M+H)⁺.

Intermedio 28

4-Bromo-3-metil-1H-indol

Se añadió gota a gota LAH (1,0 M en THF, 5,75 ml, 5,75 mmol) a 4-bromo-1H-indolo-3-carbaldehído a la temperatura de reflujo (644 mg, 2,87 mmol; Intermedio 27) en THF seco (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, se dejó que alcanzara la ta y se inactivó con agua (220 μ l), NaOH ac. p/p al 15% (220 μ l) y agua (650 μ l). La precipitación resultante se retiró por filtración el filtrado se concentró, y el residuo se extrajo con NaOH ac. (10 ml) y DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron con un lote anterior de este intermedio (se siguió este experimento partiendo de 4-bromo-1H-indolo-3-carbaldehído, 100 mg, 0,45 mmol; Intermedio 27), se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título (556 mg, 80%) en forma de un aceite de color pardo claro. MS (ESI+) para C_9H_8BrN m/z 210 (M+H)⁺.

Intermedio 29

4-Bromo-3-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol

Se añadió NaOH ac. 4 M (3 ml) a una mezcla en agitación de 4-bromo-3-metil-1H-indol (456 mg, 2,17 mmol; Intermedio 28), cloruro de bencenosulfonyl (306 μ l g, 2,39 mmol) e hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (74 mg, 0,22 mmol) en DCM (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se combinó con un lote anterior de este intermedio (se siguió este experimento partiendo de 4-bromo-3-metil-1H-indol, 100 mg, 0,48 mmol; Intermedio 28), se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1:3 de DCM/hexano). El producto (650 mg, 70%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. MS (malla) para $C_{15}H_{12}BrNO_2S$ m/z 350 (Monoisótopo+H)⁺.

Intermedio 30

3-Metil-1-(fenilsulfonyl)-4-vinil-1H-indol

Se añadieron tributil(vinil)estannano (0,400 ml, 1,37 mmol) y $Pd(PPh_3)_2OAc_2$ (51 mg, 0,069 mmol) a 4-bromo-3-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol (240 mg, 0,69 mmol; Intermedio 29) en MeCN seco (4 ml). La mezcla de reacción se irradió con microondas a 180 °C durante 720 s. La mezcla se combinó con lotes anteriores de este intermedio (se siguió este experimento partiendo de 4-bromo-3-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol, 50 y 310 mg; Intermedio 29), se filtró y se concentró. La purificación se realizó por cromatografía ultrarrápida (hexano al 30% en DCM). Esto proporcionó el producto (420 mg, 82%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para $C_{17}H_{15}NO_2S$ m/z 298 (M+H)⁺.

Intermedio 31

3-Metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-4-carbaldehído

Se añadió OsO_4 (29 mg, 0,12 mmol) a una mezcla agitada de 3-metil-1-(fenilsulfonyl)-4-vinil-1H-indol (342 mg, 1,15 mmol; Intermedio 30) y 2,6-lutidina (268 μ l, 2,3 mmol) en dioxano (15 ml). La mezcla se volvió de incolora a negra en 1 minuto. Se añadió peryodato sódico (0,984 g, 4,6 mmol) en agua (5 ml, calentada para disolución). Se formó inmediatamente una precipitación de color gris. La mezcla se agitó durante 50 min, se combinó con un lote anterior de este intermedio (se siguió este experimento partiendo de 3-metil-1-(fenilsulfonyl)-4-vinil-1H-indol, 70 mg;

Intermedio 30), se extrajo con agua (30 ml) y DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (463 mg, 89%) en forma de un sólido de color negro. MS (ESI+) para $C_{16}H_{13}NO_3S$ m/z 300 (M+H)⁺.

Ejemplo 49

5 **bis(trifluoroacetato) de 3-metil-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol**

Se añadieron, en este orden, 3-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-4-carbaldehído (40 mg, 0,13 mmol; Intermedio 31), 1-BOC-piperazina (50 mg, 0,27 mmol), ácido acético (76 μ l, 1,34 mmol) y NaB(OAc)₃H (85 mg, 0,40 mmol) a THF seco (4 ml). La mezcla se irradió con microondas durante 720 s a 130 °C, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml) y HCl conc. (0,5 ml) y se irradió usando microondas a 100 °C durante 300 s. La mezcla se filtró y se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 20-45%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (32 mg, 40%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para $C_{20}H_{23}N_3O_2S$ m/z 370 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

15 **bis(trifluoroacetato) de 3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol**

Se añadieron, en este orden, 3-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-4-carbaldehído (40 mg, 0,13 mmol; intermedio 31), 1-metilpiperazina (27 mg, 0,27 mmol), ácido acético (76 μ l, 1,34 mmol) y NaB(OAc)₃H (85 mg, 0,40 mmol) a THF seco (4 ml). La mezcla se irradió con microondas durante 720 s a 130 °C, se filtró, se concentró y se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 23-50%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (31 mg, 38%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ m/z 384 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 51

20 **trifluoroacetato de 3-metil-1-(fenilsulfonyl)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol**

El experimento para el Ejemplo 50 se siguió usando pirrolidina (22 μ l, 0,27 mmol). HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 28-53%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (20 mg, 32%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para $C_{20}H_{22}N_2O_2S$ m/z 355 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

25 **trifluoroacetato de N,N-dimetil-1-[3-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metanamina**

El experimento para el Ejemplo 50 se siguió usando hidrocloreto de dimetilamina (22 mg, 0,27 mmol). HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 23-50%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (12 mg, 20%) se obtuvo en forma de un sólido incoloro. MS (ESI+) para $C_{18}H_{20}N_2O_2S$ m/z 329 (M+H)⁺.

Intermedio 32

30 **4-Bromo-6-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol**

Se disolvió 4-bromo-6-metoxi indol (0,07 g, 0,3 mmol) en diclorometano seco (4 ml) y se añadieron cloruro de bencenosulfonyl (0,06 g, 0,3 mmol), hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (0,01 g, 0,01 mmol) y NaOH 4 N (0,5 ml), y la mezcla se agitó a ta durante 50 min. La mezcla se extrajo con agua (2 x 4 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto en bruto se combinó con un lote anterior de este intermedio (se siguió este experimento partiendo de 4-bromo-6-metoxi indol (0,35 g, 1,5 mmol). MS (ESI+) para $C_{15}H_{12}BrNO_3S$ m/z 366 (M+H)⁺.

Intermedio 33

40 **6-Metoxi-1-(fenilsulfonyl-4-vinil-1H-indol**

Se disolvió 4-bromo-6-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol (0,33 g, 0,9 mmol; Intermedio 32) en tolueno seco (4 ml) y se añadieron tributil(vinil)estannano (0,53 ml, 1,8 mmol) y acetato de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,03 g, 0,05 mmol). La mezcla se agitó en un bloque STEM a 110 °C durante 16 h. El producto en bruto se combinó con un lote anterior de este intermedio, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 1:1 de isohexano:diclorometano como eluyente produciendo 0,30 g (89%) del compuesto del título. MS (ESI+) para $C_{17}H_{15}NO_3S$ m/z 314 (M+H)⁺.

Intermedio 34

45 **6-Metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-4-carbaldehído**

Se disolvió 6-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-vinil-1H-indol (0,27 g, 0,9 mmol; Intermedio 33) en dioxano (24 ml) y se añadió 2,6-lutidina (0,2 ml, 1,7 mmol). Se añadió tetraóxido de osmio (0,01 g, 0,04 mmol) y después de 15 min de agitación la mezcla cambió de color a negro. Se añadió peryodato sódico (0,74 g, 3,4 mmol) disuelto en agua (8 ml, calentada para disolución) y comenzó a formarse una precipitación. Después de 1 h de agitación a ta, la mezcla se repartió

entre HCl 2 N y diclorometano. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar 0,41 g del producto en bruto. MS (ESI+) para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ m/z 316 (M+H)⁺.

Ejemplo 53

bis(trifluoroacetato) de 6-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol

5 Se disolvió 6-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-4-carbaldehído (0,03 g, 0,1 mmol: Intermedio 34) en THF seco (2 ml) y se añadieron piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,035 g, 0,2 mmol), ácido acético (0,05 ml, 1,0 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,061 g, 0,3 mmol). La mezcla se irradió en un microondas a 130 °C durante 600 s. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 1,5 ml de metanol y se añadieron unas gotas HCl conc., y la mezcla se desprotegió con BOC en un bloque STEM a 50 °C durante 1 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa/UV, (Sistema A MeCN al 20-50% TFA al 0,1%) produciendo 15 mg (25%) del producto as una goma de color pardo. MS (ESI+) para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ m/z 386 (M+H)⁺.

Ejemplo 54

trifluoroacetato de {[6-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina

15 Se preparó mediante el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 53 usando hidrocloreuro de dimetilamina (0,021 g, 0,3 mmol). Rendimiento: 16 mg (38%) de una goma de color pardo después de la purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema A MeCN al 20-50% TFA al 0,1%). MS (ESI+) para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ m/z 345 (M+H)⁺.

Ejemplo 55

bis(trifluoroacetato) de 6-metoxi-4-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol

20 Se preparó mediante el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 53 usando (2R)-2-metilpiperazina (0,025 g, 0,30 mmol). Rendimiento: 22 mg (37%) de una goma de color pardo después de la purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema A MeCN al 20-50% TFA al 0,1%). MS (ESI+) para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ m/z 400 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

bis(trifluoroacetato) de 6-metoxi-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol

25 Se preparó mediante el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 53 usando (2S)-2-metilpiperazina (0,025 g, 0,3 mmol). Rendimiento: 26 mg (44%) de una goma de color pardo después de la purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema A MeCN al 20-50% TFA al 0,1%). MS (ESI+) para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ m/z 400 (M+H)⁺.

Ejemplo 57

bis(trifluoroacetato) de 6-metoxi-4-[4-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol

30 Se preparó mediante el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 53 usando 1-metilpiperazina (0,03 ml, 0,3 mmol). Rendimiento: 40 mg (67%) de una goma de color gris después de la purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema A MeCN al 20-50% TFA al 0,1%). MS (ESI+) para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ m/z 400 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 58

bis(trifluoroacetato) de 4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)-6-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol

35 Se preparó mediante el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 53 usando BOC-homopiperazina (0,051 g, 0,3 mmol). Rendimiento: 41 mg (69%) de una goma de color pardo claro después de la purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema A MeCN al 20-50% TFA al 0,1%). MS (ESI+) para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ m/z 400 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 59

trifluoroacetato de 6-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol

40 Se preparó mediante el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 53 usando pirrolidina (0,02 ml, 0,2 mmol). Rendimiento: 27 mg (59%) de una goma de color pardo después de la purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema A MeCN al 20-50% TFA al 0,1%). MS (ESI+) para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ m/z 371 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

trifluoroacetato de 2-[[6-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil](metil)amino]etanol

45 Se preparó mediante el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 53 usando 2-(metilamino)etanol (0,02 ml, 0,1 mmol). Rendimiento: 11 mg (30%) de una goma de color pardo después de la purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema A MeCN al 20-50% TFA al 0,1%). MS (ESI+) para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ m/z 375 (M+H)⁺.

Intermedio 35

4-Bromo-6-fluoro-1H-indol

Se calentó a reflujo 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitrobenceno (2,00 g, 8,55 mmol) y (dimetoximetil)dimetilamina (5,66 ml, 42,7 mmol) en DMF seca (20 ml) en una atmósfera de N₂ durante 8 h, y después a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM y se extrajo 5 veces con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH (10 ml) y se añadió gota a gota a una mezcla en ebullición de Fe(s, polvo fino) en AcOH (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 40 min, se repartió entre DCM y Na₂CO₃ ac. saturado/salmuera (la mezcla se filtró a través de celite antes de la separación en fases). La capa de agua se extrajo una vez más con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. La purificación se realizó por cromatografía en columna ultrarrápida (1:3 de DCM/hexano) y proporcionó el compuesto del título (660 mg, 39%) en forma de un aceite de color amarillo. MS (malla) para C₈H₅BrFN *m/z* 214 (M+H)⁺.

Intermedio 36

4-Bromo-6-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol

Se añadió NaOH ac. 4 M (5 ml) a una mezcla en agitación de 4-bromo-6-fluoro-1H-indol (500 mg, 2,34 mmol; Intermedio 35), cloruro de bencenosulfonyl (329 µl, 2,57 mmol) e hidrógeno sulfato de tetrabutylamonio (78 mg, 0,23 mmol) en DCM (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se combinó con un lote anterior de este intermedio (se siguió este experimento partiendo de 4-bromo-6-fluoro-1H-indol, 152 mg, 0,71 mmol; Intermedio 35), se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró. El producto (1,08 g, 100%) se obtuvo en forma de un sólido de color beige. MS (ESI⁺) para C₁₄H₉BrFNO₂S *m/z* 354 (M+H)⁺.

Intermedio 37

6-Fluoro-1-(fenilsulfonyl)-4-vinil-1H-indol

Se añadieron tributyl(vinyl)estannano (0,413 ml, 1,41 mmol) y Pd(PPh₃)₂OAc₂ (53 mg, 0,071 mmol) a 2 viales para microondas que contenían 4-bromo-6-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol (250 mg, 0,71 mmol; Intermedio 36) en MeCN seco (4 ml) cada uno. La mezcla de reacción se irradió con microondas a 180 °C durante 720 s. La mezcla se combinó con un lote anterior de este intermedio (se siguió este experimento partiendo de 4-bromo-6-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol, 50 mg; Intermedio 36), se filtró y se concentró. La purificación se realizó por cromatografía ultrarrápida (2:1 de hexano/DCM). Esto proporcionó el producto (316 mg, 68%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI⁺) para C₁₆H₁₂FNO₂S *m/z* 302 (M+H)⁺.

Intermedio 38

6-Fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-4-carbaldehído

Se añadió OsO₄ (26 mg, 0,1 mmol) a una mezcla agitada de 6-fluoro-4-(fenilsulfonyl)-4-vinil-1H-indol (309 mg, 1,03 mmol; Intermedio 37) y 2,6-lutidina (239 µl, 2,05 mmol) en dioxano (18 ml). La mezcla se volvió de incolora a negra en 1 minuto. Se añadió peryodato sódico (0,877 g, 4,1 mmol) en agua (6 ml, calentada para disolución). Se formó inmediatamente una precipitación de color gris. La mezcla se agitó durante 15 min, se extrajo con agua (30 ml) y DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (326 mg, 105%) en forma de un sólido de color negro. MS (ESI⁺) para C₁₅H₁₀FNO₃S *m/z* 304 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

bis(trifluoroacetato) de 6-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol

Se añadieron, en este orden, 6-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-4-carbaldehído (38 mg, 0,13 mmol; Intermedio 38), 1-BOC-piperazina (47 mg, 0,25 mmol), ácido acético (72 µl, 1,25 mmol) y NaB(OAc)₃H (80 mg, 0,38 mmol) a THF seco (4 ml). La mezcla se irradió con microondas durante 720 s a 130 °C, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml) y HCl conc. (0,5 ml) y se irradió usando microondas a 100 °C durante 300 s. La mezcla se filtró y se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 20-50%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (35 mg, 47%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI⁺) para C₁₉H₂₀FN₃O₂S *m/z* 374 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 62

bis(trifluoroacetato) de 4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)-6-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol

El experimento para el Ejemplo 61 se siguió usando 1-BOC-homopiperazina (50 mg, 0,25 mmol). HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 20-50%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (35 mg, 45%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI⁺) para C₂₀H₂₂FN₃O₂S *m/z* 388 (M+H)⁺.

Ejemplo 63

bis(trifluoroacetato) de 6-fluoro-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol

- 5 Se añadieron, en este orden, 6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído (38 mg, 0,13 mmol; Intermedio 38), (2S)-2-metil-piperazina (25 mg, 0,25 mmol), ácido acético (72 μ l, 1,25 mmol) y NaB(OAc)₃H (80 mg, 0,38 mmol) a THF seco (4 ml). La mezcla se irradió con microondas durante 720 s a 130 °C, se filtró, se concentró y se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 25-55%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (13 mg, 17%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para C₂₀H₂₂FN₃O₂S *m/z* 388 (M+H)⁺.

Ejemplo 64

bis(trifluoroacetato) de 6-fluoro-4-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol

- 10 El experimento para el Ejemplo 63 se siguió usando (2R)-2-metilpiperazina (25 mg, 0,25 mmol). HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 23-50%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (16 mg, 20%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para C₂₀H₂₂FN₃O₂S *m/z* 388 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 65

trifluoroacetato de 6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol

- 15 El experimento para el Ejemplo 63 se siguió usando pirrolidina (21 μ l, 0,25 mmol). HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 25-55%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (22 mg, 37%) se obtuvo en forma de un sólido incoloro. MS (ESI+) para C₁₉H₁₉FN₂O₂S *m/z* 359 (M+H)⁺.

Ejemplo 66

trifluoroacetato de 2-[[6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil](metil)amino]etanol

- 20 El experimento para el Ejemplo 63 se siguió usando 2-(metilamino)etanol (20 μ l, 0,25 mmol). HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 20-50%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (25 mg, 42%) se obtuvo en forma de un sólido incoloro. MS (ESI+) para C₁₈H₁₉FN₂O₃S *m/z* 363 (M+H)⁺.

Ejemplo 67

trifluoroacetato de [[6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]dimetilamina

- 25 El experimento para el Ejemplo 63 se siguió usando hidrocloreto de dimetilamina (20 mg, 0,25 mmol). HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 22-52%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (15 mg, 27%) se obtuvo en forma de un sólido incoloro. MS (ESI+) para C₁₇H₁₇FN₂O₂S *m/z* 333 (M+H)⁺.

Ejemplo 68

bis(trifluoroacetato) de 6-fluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol

- 30 El experimento para el Ejemplo 63 se siguió usando 1-metilpiperazina (28 μ l, 0,25 mmol). HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 22-52%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (15 mg, 27%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI+) para C₂₀H₂₂FN₃O₂S *m/z* 388 (M+H)⁺.

Intermedio 39

1-(Fenilsulfonil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-6-ol

- 35 Se preparó mediante el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 70 usando 6-metoxi-1-(fenilsulfonil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol (0,018 g, 0,05 mmol; Ejemplo 59). Rendimiento: 12 mg (71%) de un sólido de color parduzco-rojo. MS (ESI+) para C₁₉H₂₀N₂O₃S *m/z* 357 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 69

trifluoroacetato de 1-(fenilsulfonil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-6-il dimetilcarbamat

- 40 Se disolvió 1-(fenilsulfonil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-6-ol (12,2 mg; 0,034 mmol; Intermedio 39) en 1 ml de piridina y se añadió cloruro de dimetilcarbamoilo (18,0 mg; 0,171 mmol). La reacción se dejó en agitación a ta durante 1 hora. La reacción se extrajo del disolvente y el material en bruto se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 4,9 mg (25%). MS (ESI+) para C₂₂H₂₅N₃O₄S *m/z* 428 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 70

4-(1,4-Diazepan-1-ilmetil)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-ol

5 A 4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)-6-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (0,12 g, 0,03 mmol; Ejemplo 58) se le añadió HBr al 33% en ácido acético (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo en un bloque STEM a 125 °C durante 20 h que dio una conversión del 70% del producto. Se añadió más cantidad de HBr en ácido acético (1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 h más, lo que dio una conversión del producto del 90%. Se añadió más cantidad de HBr en ácido acético (1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 21 h más. La mezcla se enfrió a ta y se añadió una solución sat. de NaHCO₃ (espumación) hasta un pH neutro. La mezcla se extrajo con 3 x EtOAc/etanol (10:1). Las capas orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y el disolvente se evaporó produciendo 9,5 mg (82%) de un sólido de color parduzco-rojo. MS (ESI+) para C₂₀H₂₃N₃O₃S *m/z* 386 (M+H)⁺.

Intermedio 40

4-[(6-metoxi-1H-indol-4-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

15 Se añadió NaOH ac. p/p al 40% (1 ml) a 4-({1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-6-metoxi-1H-indol-4-il}metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (626 mg, 1,12 mmol) en EtOH (10 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h, se dejó alcanzar la ta y se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y agua (40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron para dar 450 mg del producto en bruto. La purificación se realizó por HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 30-65%, NH₄OAc al 0,1%). El residuo se extrajo con DCM y agua y la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (130 mg, 32%, de 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-6-metoxi-4-vinil-1H-indol; preparado de acuerdo con el método del Intermedio 33) en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para C₁₉H₂₇N₃O₃ *m/z* 346 (M+H)⁺.

Ejemplo 71

acetato de 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-6-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol

25 Se añadió NaH (6 mg, 0,14 mmol, 60% en aceite mineral) a 4-[(6-metoxi-1H-indol-4-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (10 mg, 0,029 mmol; Intermedio 40) en THF seco (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, se añadió cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (8 mg, 0,044 mmol) en THF seco (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió sobre hielo y se inactivó con hielo y el THF se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (3 ml) y se añadió HCl conc. (0,5 ml). La mezcla se irradió por microondas a 100 °C durante 300 s, el volumen se concentró a ~1,5 ml, seguido de filtración y purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 25-55%, NH₄OAc al 0,1%). El compuesto del título (5 mg, 39%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para C₂₀H₂₂FN₃O₃S *m/z* 404 (M+H)⁺.

Ejemplo 72

bis(trifluoroacetato) de 6-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol

35 Se añadió NaH (8 mg, 0,20 mmol, 60% en aceite mineral) a 4-[(6-metoxi-1H-indol-4-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (23 mg, 0,067 mmol; Intermedio 40) en THF seco (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min, se añadió cloruro de 3-(trifluorometil)bencenosulfonilo (16 µl, 0,099 mmol) en THF seco (2 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió más cantidad de NaH (1 equiv.) y cloruro de 3-(trifluorometil)bencenosulfonilo] (1,5 equiv.) con agitación continua durante 1 h 30 min. Se añadió más cantidad de NaH (3 equiv.) con agitación continua durante 1 h. La mezcla se enfrió sobre hielo, se inactivó con unas gotas de agua y se acidificó con HCl conc. (0,5 ml). El THF se evaporó y se añadió MeOH (1,5 ml). La mezcla se irradió por microondas a 100 °C durante 300 s seguido de filtración y purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 33-63%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (10 mg, 21%) se obtuvo en forma de un sólido incoloro. MS (ESI+) para C₂₁H₂₂F₃N₃O₃S *m/z* 454 (M+H)⁺.

Ejemplo 73

bis(trifluoroacetato) de 1-[(2-clorofenil)sulfonil]-6-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol

45 Se añadió NaH (18 mg, 0,47 mmol, 60% en aceite mineral) a 4-[(6-metoxi-1H-indol-4-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (23 mg, 0,067 mmol; intermedio 40) en THF seco (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y el color se volvió de naranja a verde. Se añadió cloruro de 2-clorobencenosulfonilo (36 µl, 0,27 mmol) en THF seco (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió más cantidad de NaH (3 equiv.) con agitación continua durante 1,40 h. Se añadió más cantidad de NaH (3 equiv.), se agitó durante 15 min seguido de la adición de cloruro de 2-clorobencenosulfonilo (1 equiv.) con agitación continua durante 2 h. Esto proporcionó una conversión del producto del ~90%. La mezcla se enfrió sobre hielo, se inactivó con unas gotas de agua y se extrajo con DCM (x 2) y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml) y HCl conc. (0,5 ml) y se irradió usando microondas a 100 °C durante 300 s. La mezcla se filtró y se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 20-50%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (10 mg, 24%) se obtuvo en forma de un sólido de color azul. MS (ESI+) para C₂₀H₂₂ClN₃O₃S *m/z* 420 (M+H)⁺.

Ejemplo 74

bis(trifluoroacetato) de 1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-6-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol

Se añadió NaH (18 mg, 0,47 mmol, 60% en aceite mineral) a 4-[(6-metoxi-1H-indol-4-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (23 mg, 0,067 mmol; Intermedio 40) en THF seco (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y el color se volvió de naranja a verde. Se añadió cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (60 mg, 0,27 mmol) en THF seco (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió más cantidad de NaH (3 equiv.) con agitación continua durante 1,40 h. Se añadió más cantidad de NaH (3 equiv.) y se agitó durante 15 min seguido de la adición de cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (2 equiv.) con agitación continua durante 2 h. Se añadió más cantidad de NaH (3 equiv.) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (1 equiv.) con agitación continua durante una noche. Esto proporcionó una conversión de ~80% del producto. La mezcla se enfrió sobre hielo, se inactivó con unas gotas de agua y se extrajo con DCM (x 2) y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml) y HCl conc. (0,5 ml) y se irradió usando microondas a 100 °C durante 300 s. La mezcla se filtró y se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 20-50%. TFA al 0,1%). El compuesto del título (14 mg, 32%) se obtuvo en forma de un sólido de color azul. MS (ESI+) para $C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$ m/z 434 (M+H)⁺.

Ejemplo 75

bis(trifluoroacetato) de 1-[(2,5-dimetoxifenil)sulfonil]-6-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol

Se añadió NaH (18 mg, 0,47 mmol, 60% en aceite mineral) a 4-[(6-metoxi-1H-indol-4-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (23 mg, 0,067 mmol; Intermedio 40) en THF seco (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y el color se volvió de naranja a verde. Se añadió cloruro de 2,5-dimetoxibencenosulfonilo (63 mg, 0,27 mmol) en THF seco (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió más cantidad de NaH (3 equiv.) con agitación continua durante 1,40 h. Se añadió más cantidad de NaH (3 equiv.) y se agitó durante 15 min seguido de la adición de cloruro de 2,5-dimetoxibencenosulfonilo (2 equiv.) con agitación continua durante 2 h. La mezcla se enfrió sobre hielo, se inactivó con unas gotas de agua y se extrajo con DCM (x 2) y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml) y HCl conc. (0,5 ml) y se irradió usando microondas a 100 °C durante 300 s. La mezcla se filtró y se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 20-50%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (14 mg, 31%) se obtuvo en forma de un sólido de color azul. MS (ESI+) para $C_{22}H_{27}N_3O_5S$ m/z 446 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

bis(trifluoroacetato) de 2-{[6-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-1-il]sulfonil}benzonitrilo

Se añadió NaH (18 mg, 0,47 mmol, 60% en aceite mineral) a 4-[(6-metoxi-1H-indol-4-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (23 mg, 0,067 mmol; Intermedio 40) en THF seco (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y el color se volvió de naranja a verde. Se añadió cloruro de 2-cianobencenosulfonilo (54 mg, 0,27 mmol) en THF seco (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió más cantidad de NaH (2 equiv.) y cloruro de 2-cianobencenosulfonilo (1 equiv.) con agitación continua durante 1,40 h. Se añadió más cantidad de NaH (3 equiv.) y se agitó durante 15 min seguido de la adición de cloruro de 2-cianobencenosulfonilo (1 equiv.) con agitación continua durante 2 h. Esto proporcionó una conversión de ~70% del producto. La mezcla se enfrió sobre hielo, se inactivó con unas gotas de agua y se extrajo con DCM (x 2) y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH (1,5 ml) y HCl conc. (0,5 ml) y se irradió usando microondas a 100 °C durante 300 s. La mezcla se filtró y se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 16-47%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (13 mg, 31%) se obtuvo en forma de un sólido de color azul. MS (ESI+) para $C_{21}H_{22}N_4O_3S$ m/z 411 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

{1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-1H-indol-4-il}metil)amina, trifluoroacetato

A 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-1H-indol-4-carbaldehído (30 mg, 0,10 mmol; Intermedio 13) en MeOH seco (2 ml) se le añadieron acetato amónico (76 mg, 1,0 mmol) y NaBH₃CN (19 mg, 0,30 mmol). La mezcla se irradió con microondas durante 10 minutos a 130 °C seguido de filtración y purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 20-50%, TFA al 0,1%). Esto proporcionó el compuesto del título (5 mg, 12%) en forma de un sólido incoloro. MS (ESI+) para $C_{15}H_{13}FN_2O_2S$ m/z 288 [M-NH₂]⁺.

Ejemplo 78

N-{1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-1H-indol-4-il}metil)etanamina, trifluoroacetato

Se añadió etilamina (2 M en THF, 0,20 ml, 0,40 mmol) a 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1H-indol-4-carbaldehído (30 mg, 0,10 mmol; Intermedio 13) en THF seco (3 ml). La mezcla se agitó durante 20 min seguido de la adición de ácido acético (57 µl, 0,99 mmol) y NaBH₃(OAc)₃ (105 mg, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se irradió con microondas

durante 30 min a 130 °C, se filtró y se concentró. La purificación se realizó por HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 20-50%, TFA al 0,1%). Esto proporcionó el compuesto del título (4 mg, 10%) en forma de un sólido incoloro. MS (ESI+) para C₁₇H₁₇FN₂O₂S *m/z* 333 (M+H)⁺.

Intermedio 41

5 **4-Bromo-3-metil-2-nitrofenol**

Se disolvió 2-nitro-3-metilfenol (10 g, 65 mmol) en CHCl₃ (10 ml) y se enfrió sobre hielo. Se disolvió Br₂ (3,2 ml, 62 mmol) en ácido acético concentrado (7,5 ml) y se añadió gota a gota a la solución. La mezcla de reacción se agitó a 0 grad. durante 2 h. Se añadió hielo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CHCl₃. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 4-bromo-3-metil-2-nitrofenol, 15 g (99%).

Intermedio 42

15 **4-Bromo-3-metil-2-nitrofenil metil éter**

Se disolvió 4-bromo-3-metil-2-nitrofenol (7,17 g, 31 mmol, Intermedio 41) en acetona (50 ml). Se añadió K₂CO₃ (8,65 g, 62 mmol) seguido de MeI (3,9 ml, 62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla en bruto se concentró, se añadió H₂O, y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar 4-bromo-3-metil-2-nitrofenil metil éter, 7 g (92%).

Intermedio 43

20 **4-Bromo-7-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol**

Se disolvió 4-bromo-3-metil-2-nitrofenil metil éter (6,8 g, 27,6 mmol, Intermedio 42) en DMF (20 ml). Se añadieron dimetilformamida dimetilacetal (6 ml) y pirrolidina (2,3 ml, 28 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 grad. durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió CH₂Cl₂, la mezcla se extrajo con H₂O, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró.

El material en bruto se disolvió en ácido acético y se añadió gota a gota a una solución de Fe (4,5 g, 82 mmol) en ácido acético en ebullición (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió H₂O, la mezcla se neutralizó con Na₂CO₃, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (1:1 de acetato de etilo/heptano) para dar 4-bromo-7-metoxi indol en forma de un aceite de color oscuro. El material se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

Se disolvió 4-bromo-7-metoxi indol (2 g, 8,8 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml). Se añadió PhSO₂Cl (2,4 g, 9,4 mmol) seguido de hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (0,34 g, 0,88 mmol) y NaOH acuoso 4 M (17 ml), en este orden. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se recristalizó en etanol para dar 4-bromo-7-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol, 0,9 g.

Ejemplo 79

35 **bis(trifluoroacetato) de 7-metoxi-1-(fenilsulfonil)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol**

Se mezclaron 4-bromo-7-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (200 mg, 0,55 mmol, Intermedio 43), tributilvinilestaño (348 mg, 1,1 mmol) y bis(acetato) de bis(trifenilfosfina)-paladio (11) (46 mg, 0,06 mmol) en acetonitrilo seco (2 ml) y se calentó en un microondas a 180 grad. durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (7:3 de CHCl₃/hexano) para dar 4-vinil-7-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol, 0,19 g, que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

Este material (0,19 g, 0,61 mmol) se disolvió en dioxano (7 ml), se añadieron 2,6-lutidina (0,13 g, 1,22 mmol) y OsO₄ (23 mg, 0,09 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un minuto y se añadió NaIO₄ (0,51 g, 2,4 mmol) en H₂O (aprox. 1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió CHCl₃, la mezcla se extrajo con HCl acuoso 2 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir 4-carbaldehído-7-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol. El aldehído en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se disolvió 4-carbaldehído-7-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (0,25 g, 0,8 mmol) en metanol (10 ml), se añadieron boc-piperazina (0,3 g, 1,6 mmol) y NaCNBH₃ (64 mg, 0,96 mmol) seguido de ácido acético (hasta un pH = 5). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h.

La mezcla de reacción se concentró y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (2:1 de acetato de etilo/heptano) para dar 4-[[7-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo, 0,38 g, que se usó inmediatamente en la siguiente etapa. Se disolvió 4-[[7-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,38 g, 0,78 mmol) en metanol (1 ml), se añadió 4:1 de metanol/HCl

5 conc. (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 100 grad. durante 3 min. Se añadió N₂O, la mezcla se extrajo con CHCl₃, la fase acuosa se basificó con Na₂CO₃, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando ACE Prep UV C8 150 x 30 mm, flujo de 38 ml/min, tiempo de gradiente de 8,5 min usando el sistema de eluyente: agua/TFA al 0,1% y CH₃CN (MeCN al 15-45%), fracciones recogidas en base a la señal UV (254 nm). Las fracciones más puras se combinaron, y el acetonitrilo se evaporó. Rendimiento: 12 mg (2,5%). Goma de color pardo claro. MS (electropulverización; [M+H]⁺) *m/z* 386.

Intermedio 44

4-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol

10 Se lavó hidruro sódico (2,8 g, 60%, 70,4 mmol) con heptano para retirar la reacción anterior de aceite mineral. El hidruro sódico se mezcló con THF (250 ml) y se enfrió en un baño de hielo antes de añadir 4-bromoindol (4,6 g, 23,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos antes de añadir cloruro de bencenosulfonilo (6,22 g, 35,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadieron hielo y agua seguido de EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) antes de que se evaporara el disolvente. El producto en bruto obtenido era suficientemente puro para usarse en la siguiente etapa. Se obtuvieron 8,52 g de un aceite que solidificó después de un periodo de reposo, rendimiento del 100%. MS (ESI⁺) para C₁₄H₁₀BrNO₂S *m/z* 336 (M+H)⁺.

15

Intermedio 45

1-(Fenilsulfonil)-4-vinil-1H-indol

20 Se disolvió 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (8,52 g, 25,3 mmol, intermedio 44) en tolueno seco (20 ml) en una atmósfera de N₂(g) antes de añadir vinilestannano (16,07 g, 50,7 mmol) y acetato de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,95 g, 1,3 mmol). La reacción se calentó a 110 °C durante 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de celite, y el disolvente se evaporó. El aceite obtenido se disolvió en acetonitrilo y hexanos y las fases se separaron. La fase de acetonitrilo se evaporó y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida usando DCM al 30% en hexanos. Se aislaron 4,4 g del producto deseado en forma de un sólido de color blanco, rendimiento del 62%. MS (ESI⁺) para C₁₆H₁₃NO₂S *m/z* 284 (M+H)⁺.

25

Intermedio 46

2-Metil-1-(fenilsulfonil)-4-vinil-1H-indol

30 Se pesó 1-(fenilsulfonil)-4-vinil-1H-indol (190 mg, 0,7 mmol, Intermedio 45) en un matraz de reacción secado previamente y se purgó con gas nitrógeno durante 1 h. Se añadió THF seco (50 ml) y el matraz de reacción se enfrió a -78 °C antes de añadir LDA (0,35 ml, 0,7 mmol, 2 M). La reacción se agitó durante 15 minutos antes de añadir yodometano (95,2 mg, 0,7 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara lentamente la TA durante una noche. Se añadió 1 ml de MeOH y la mezcla de reacción se evaporó sobre sílice. Se purificó por cromatografía ultrarrápida usando DCM al 20% en hexanos. Se obtuvieron 61 mg de un sólido de color blanco, rendimiento del 30%. MS (ESI⁺) para C₁₇H₁₅NO₂S *m/z* 298 (M+H)⁺.

35

Intermedio 47

2-Metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído

40 Se disolvió 2-metil-1-(fenilsulfonil)-4-vinil-1H-indolo-4 (61 mg, 0,2 mmol, Intermedio 46) en dioxano (50 ml) antes de añadir 2,6-lutidina (44 mg, 0,4 mmol). Se añadió tetraóxido de osmio (2,61 mg, 0,01 mmol) en forma de un sólido. Se disolvió peryodato sódico (175 mg, 0,8 mmol) en el agua (6 ml) (calentada para disolución) y se añadió a la solución de dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Se añadieron agua y DCM y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo 5 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando DCM al 15% en hexanos como eluyente. Se obtuvieron 50 mg, del producto en forma de un aceite de color violeta, rendimiento del 83%. MS (ESI⁺) para C₁₆H₁₃NO₃S *m/z* 300 (M+H)⁺.

45

Intermedio 48

4-[[2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indolo-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

50 Se disolvió 2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído (94 mg, 0,3 mmol, Intermedio 47) en THF (seco) (4 ml) antes de añadir boc-piperazina (87,7 mg, 0,5 mmol) seguido de ácido acético (188 mg, 3,1 mmol) y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (199 mg, 0,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 720 s a 130 °C. El disolvente se evaporó, y se añadieron agua y DCM. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (30-60). Se aislaron 110 mg, en forma de un aceite, rendimiento del 80%. MS (ESI⁺) para C₂₅H₃₁N₃O₄S *m/z* 470 (M+H)⁺.

Ejemplo 80

Hidrocloreto de 2-metil-1-(fenilsulfonil)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol

Se disolvió 4-[[2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil] piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,23 mmol, Intermedio 48) en MeOH (4 ml) y 1 ml de HCl conc. y se calentó a 100 °C durante 3 minutos en un microondas. El disolvente se evaporó y se obtuvieron 86 mg de un sólido de color blanco, rendimiento del 100%. MS (ESI+) para $C_{20}H_{23}N_3O_2S$ m/z 370 (M+H)⁺.

Intermedio 49

1-(Fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído

Se disolvieron 1H-indolo-4-carbaldehído (0,300 g, 2,01 mmol), cloruro de bencenosulfonilo (0,47 g, 2,67 mmol) y hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (0,070 g, 0,21 mmol) en diclorometano (10 ml) y se añadió NaOH (413 mg, 10,33 mmol) en agua (3 ml). La mezcla se agitó durante una noche, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (1 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el producto en bruto se purificó con un lecho de sílice usando MeOH al 1% en diclorometano como eluyente. Rendimiento: 541 mg (95%). Sólido de color blanco. MS (electropulverización; [M+H]⁺) m/z 286,3.

15 Intermedio 50

2-metil 4-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo

Se disolvieron 2-metil piperazin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (0,205 g, 0,64 mmol), 1-(fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído (0,160 g, 0,56 mmol, Intermedio 49) y ácido acético (0,100 g, 1,68 mmol) en MeOH (5 ml) y se agitó durante 3 minutos antes de añadir cianoborohidruro sódico (0,060 g, 0,95 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y la mezcla se evaporó se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando MeOH al 1% a MeOH al 2,5% en diclorometano. Aceite incoloro. Este intermedio se usó directamente en la siguiente etapa para producir Intermedio 51. MS (electropulverización; [M+H]⁺) m/z 514,6.

Intermedio 51

Ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-2-carboxílico

Se disolvió 2-metil 4-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (todo el Intermedio 50) en KOH 1 M (3 ml) en MeOH (3 ml) y THF (3 ml) y se agitó durante una noche. La mezcla se evaporó y se diluyó con diclorometano, y el pH del agua se ajustó a 4 con HCl 1 N (2,5 ml) y una solución saturada de dihidrogenofosfato. La fase orgánica se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando MeOH al 2,5% a MeOH al 5% en diclorometano. Rendimiento: 85 mg (30%, calculado a partir de 1-(fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído). Sólido de color blanco. MS (electropulverización; [M+H]⁺) m/z 500,4.

Ejemplo 81

bis(trifluoroacetato) de 4-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil] piperazin-2-carboxilato de metilo

Se disolvió 2-metil 4-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (0,013 g, 0,025 mmol, Intermedio 50) en diclorometano (1 ml) y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y se evaporó. Rendimiento: 16 mg (100%). Aceite incoloro. MS (electropulverización; [M+H]⁺) m/z 414,6.

Ejemplo 82

bis(trifluoroacetato) de (4-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-2-il)metanol

Se añadió gota a gota BH₃ 1 M en THF (0,2 ml, 0,2 mmol) a una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-2-carboxílico (0,010 g, 0,020 mmol, Intermedio 51) en THF (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Se añadieron TFA (1 ml) y agua (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se evaporó, se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando ACE Prep UV C8 150 x 30 mm, flujo: 38 ml/min, tiempo de gradiente de 8,5 min usando el sistema de eluyente: agua/TFA al 0,1% y CH₃CN (MeCN al 31-62%), fracciones recogidas en base a la señal UV (254 nm). Las fracciones más puras se combinaron, y el acetonitrilo se evaporó. Rendimiento: 2,7 mg (22%). Aceite incoloro. MS (electropulverización; [M+H]⁺) m/z 386,4.

Procedimiento general para la aminación reductora usada en los Ejemplos 83-87:

Se disolvieron 1-(Fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído (0,015 g, 0,053 mmol, Intermedio 49), la amina requerida (0,16 mmol) y ácido acético (0,031 g, 0,53 mmol) en THF (1 ml) y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,033 g, 0,16 mmol). Las mezclas se agitaron a 40 °C durante 3 horas, se evaporaron y se purificaron como se describe a continuación:

Ejemplo 83

trifluoroacetato de (2-metoxietil){[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}amina**Amina: 2-Metoxietilamina** (0,012 g, 0,16 mmol)

5 Se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando ACE Prep UV C8 21 x 50 mm, flujo: 25 ml/min, tiempo de gradiente de 11 min usando el sistema de eluyente: agua/TFA al 0,1% y CH₃CN (MeCN al 11-41%), fracciones recogidas en base a la señal UV (254 nm). Las fracciones más puras se combinaron, y el acetonitrilo se evaporó. Rendimiento: 22,3 mg. Goma incolora. MS (electropulverización; [M+H]⁺) *m/z* 345,4.

Ejemplo 84

trifluoroacetato de N-{[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}propan-2-amina10 **Amina: iso-Propilamina** (0,0093 g, 0,16 mmol)

Se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando ACE Prep UV C8 21 x 50 mm, flujo: 25 ml/min, tiempo de gradiente de 11 min usando el sistema de eluyente: agua/TFA al 0,1% y CH₃CN (MeCN al 12-42%), fracciones recogidas en base a la señal UV (254 nm). Las fracciones más puras se combinaron, y el acetonitrilo se evaporó. Rendimiento: 6,2 mg. Sólido de color blanco. MS (electropulverización; [M+H]⁺) *m/z* 329,4.

15 Ejemplo 85

bis(trifluoroacetato) de 4-{[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]metil}-1-(fenilsulfonil)-1H-indol**Amina: 1-(2-Metoxietil)piperazina** (0,015 g, 0,11 mmol)

20 Se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando ACE Prep UV C8 21 x 50 mm, flujo: 25 ml/min, tiempo de gradiente de 11 min usando el sistema de eluyente: agua/TFA al 0,1% y CH₃CN (MeCN al 9-39%), fracciones recogidas en base a la señal UV (254 nm). Las fracciones más puras se combinaron, y el acetonitrilo se evaporó. Rendimiento: 24,1 mg (86%). Goma incolora. MS (electropulverización; [M+H]⁺) *m/z* 414,5.

Ejemplo de Referencia 86

((2R)-1-{[1-(Fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-4-metil}pirrolidin-2-il)metanol trifluoroacetato**Amina: D-Prolinol** (0,011 g, 0,11 mmol)

25 Se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando ACE Prep UV C8 21 x 50 mm, flujo: 25 ml/min, tiempo de gradiente de 11 min usando el sistema de eluyente: agua/TFA al 0,1% y CH₃CN (MeCN al 11-41%), fracciones recogidas en base a la señal UV (254 nm). Las fracciones más puras se combinaron, y el acetonitrilo se evaporó. Rendimiento: 23,0 mg (86%). Goma incolora. MS (electropulverización; [M+H]⁺) *m/z* 371,4.

Ejemplo 87

30 **trifluoroacetato de 4-azetidín-1-ilmetil)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol****Amina: Hidrocloruro de azetidina** (0,010 g, 0,11 mmol)

35 Se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando ACE Prep UV C8 21 x 50 mm, flujo: 25 ml/min, tiempo de gradiente de 11 min usando el sistema de eluyente: agua/TFA al 1,1% y CH₃CN (MeCN al 11-41%), fracciones recogidas en base a la señal UV (254 nm). Las fracciones más puras se combinaron, y el acetonitrilo se evaporó. Rendimiento: 14,9 mg (64%). Goma incolora. MS (electropulverización; [M+H]⁺) *m/z* 327,4.

Intermedio 52

4-bromo-5-metoxi-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

40 La molécula diana se preparó de acuerdo con la bibliografía (Kruse, L.I., Meyer, M.D. Ergoline synthons. 2. Synthesis of 1,5-DiHydrobenz[cd]indol-4(3H)-ones and 1,3,4,5-Tetrahydrobenz[cd]indol-4-amines. J. Org. Chem. 1984, 49, 4761-4768). MS (ESI⁺) para C₁₂H₁₂BrNO₃ *m/z* 298/300 (M+H)⁺.

Intermedio 53

4-bromo-5-metoxi-1-(fenilsulfon)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Procedimiento; como para el Intermedio 44.

45 El 4-bromo-5-metoxi-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (1,5 g, 5,0 mmol, Intermedio 52) dio 0,96 g de un polvo de color blanco, rendimiento del 44%. MS (ESI⁺) para C₁₈H₁₆BrNO₅S *m/z* 438 (M+H)⁻.

Intermedio 54

5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-vinil-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Procedimiento; como para el Intermedio 45.

- 5 El 4-bromo-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (0,96 g, 2,2 mmol, Intermedio 53) dio rendimiento cuantitativo del producto en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI+) para $C_{20}H_{19}NO_5S$ m/z 386 (M+H)⁺.

Intermedio 55

4-formil-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Procedimiento, como para el Intermedio 47.

- 10 El 5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-vinil-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (860 mg, 2,2 mmol, Intermedio 54) dio 440 mg del producto en forma de un sólido de color blanquecino, rendimiento del 51%. MS (ESI+) para $C_{19}H_{17}NO_6S$ m/z 388 (M+H)⁺.

Intermedio 56

4-[[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]metil]-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- 15 Procedimiento, como para el Intermedio 48.

El 4-formil-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (440 mg, 1,2 mmol, Intermedio 55) dio 330 mg del producto deseado en forma de un sólido incoloro, rendimiento del 52%. MS (ESI+) para $C_{28}H_{35}N_3O_7S$ m/z 558 (M+H)⁺.

Ejemplo 88

5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- 20 Procedimiento, como para el Ejemplo 80.

El 4-[[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]metil]-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (32 mg, 0,057 mmol, Intermedio 56) dio 15,9 mg, rendimiento del 61% después del análisis por MS (ESI+) en preparativa en condiciones neutras para $C_{23}H_{27}N_3O_5S$ m/z 458 (M+H)⁺.

Intermedio 57

- 25 **4-[[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]metil]-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-2-carboxilato de litio**

- 30 Se disolvió 4-[[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]metil]-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (330 mg, 0,6 mmol, Intermedio 56) en THF (10 ml) antes de añadir hidróxido de litio (17 mg, 0,7 mmol) seguido de 4 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 24 h antes de que la reacción se completara. La mezcla de reacción se evaporó. Esto dio 3 g de un sólido de color blanco que se lavó con varias porciones de DCM caliente y después con THF caliente. Las fases de lavado combinado se evaporaron. Esto dio 270 mg de un sólido de color ligeramente pardo. Rendimiento 83%. MS (ESI+) para $C_{26}H_{30}N_3O_7SLi$ m/z 530 (M+H)⁺.

Intermedio 58

4-[[5-metoxi-2-[(metilamino)carbonil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

- 35 Se disolvió ácido 4-[[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]metil]-5-metoxi-1H-indolo-2-carboxílico (14 mg, 0,0274 mmol, Intermedio 57) en DCM (5 ml) antes de añadir trietilamina (11 mg, 109 mmol) seguido de hidrocloreto de metilamina (4 mg, 0,055 mmol). A la mezcla de reacción se le añadieron hidrocloreto de dimetilaminopropilcarbodiimida (11 mg, 0,055 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (10 mg, 0,055 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 24 h. Se añadió agua y las fases se separaron. La fase orgánica se evaporó, y el producto en bruto obtenido se purificó por HPLC preparativa. Esto dio 3,4 mg del producto en forma de un sólido de color blanco, rendimiento del 23%. MS (ESI+) para $C_{27}H_{34}N_4O_6S$ m/z 543 (M+N)⁺.

Intermedio 59

4-[[2-[(etilamino)carbonil]-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Procedimiento, como para el Intermedio 58.

- 45 El uso de ácido 4-[[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]metil]-5-metoxi-1H-indolo-2-carboxílico (14 mg, 0,0274 mmol, Intermedio 57) y hidrocloreto de metanamina (3,709 mg, 0,0549 mmol) como el material de partida dio 6,3

mg del producto en forma de un sólido de color blanco, rendimiento del 42%. MS (ESI+) para $C_{28}H_{36}N_4O_6S$ m/z 557 (M+H)⁺.

Intermedio 60

5 **4-[(5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-2-[(2-tienilmetil)amino]carbonyl)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo**

Procedimiento, como para el Intermedio 58.

El uso de ácido 4-[[4-(terc-Butoxicarbonyl)piperazin-1-il]metil]-5-metoxi-1H-indolo-2-carboxílico (14 mg, 0,0274 mmol, Intermedio 57) y 1-(2-tienil)metanamina (6,21 mg, 0,0549 mmol) como el material de partida dio 2,8 mg del producto en forma de un sólido de color blanco, rendimiento del 16%. MS (ESI+) para $C_{31}H_{36}N_4O_6S_2$ m/z 625 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 89

trifluoroacetato de 5-metoxi-N-metil-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxamida

15 Se disolvió 4-[[[5-metoxi-2-[(metilamino)carbonyl]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,4 mg, 0,063 mmol, Intermedio 58) en DCM (2 ml) antes de añadir TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA antes de que se completara. El disolvente se evaporó, el aceite obtenido se disolvió en metanol, y el disolvente se evaporó. El sólido de color pardo obtenido se almacenó al vacío durante 24 h. Se obtuvo un rendimiento cuantitativo. MS (ESI+) para $C_{22}H_{26}N_4O_4S$ m/z 443 (M+H)⁺.

Ejemplo 90

trifluoroacetato de N-etil-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxamida

Procedimiento; como para el Ejemplo 89.

20 El 4-[[2-[(etilamino)carbonyl]-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (6,3 mg, 0,113 mmol, Intermedio 59), dio un rendimiento cuantitativo del producto que se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI+) para $C_{23}H_{28}N_4O_4S$ $C_2HF_3O_2$ m/z 457 (M+H)⁺.

Ejemplo 91

trifluoroacetato de 5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-N-(2-tienilmetil)-1H-indolo-2-carboxamida

25 Procedimiento; como para el Ejemplo 89.

El 4-[[5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-2-[(2-tienilmetil)amino]carbonyl]-1H-indol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,8 mg, 0,0045 mmol, Intermedio 60), dio un rendimiento cuantitativo del producto que se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI+) para $C_{26}H_{28}N_4O_4S_2$ $C_2HF_3O_2$ m/z 525 (M+H)⁺.

Ejemplo 92

30 **trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-6-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol**

35 Se disolvieron 6-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-4-carbaldehído (Intermedio 34, 0,020 g, 0,063 mmol), hidrocloreto de azetidina (0,071 g, 0,76 mmol) y se añadieron ácido acético (0,019 g, 0,32 mmol) en MeOH (2 ml) y triacetoxi borohidruro sódico (0,67 g, 0,32 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora antes de añadir 5 gotas de HCl 1 N, y la mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando ACE Prep UV C8 150 x 30 mm, flujo: 38 ml/min, tiempo de gradiente de 8,5 min usando el sistema de eluyente: agua/TFA al 0,1% y CH₃CN (MeCN al 25-51%), fracciones recogidas en base a la señal UV (254 nm). Las fracciones más puras se combinaron, y el acetonitrilo se evaporó. Rendimiento: 15 mg (51%). Sólido de color blanco. MS (electropulverización; [M+H]⁺) m/z 357,4.

Intermedio 61

4-Bromo-5-(benciloxi)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol

40 El uso del mismo procedimiento que para el Intermedio 44 partiendo de 5-(benciloxi)-4-bromo-1H-indol, 3,85 g (12,7 mmol) produjo 5,71 g (101%) un aceite de cristalización de color verde oscuro. MS (ESI+) para $C_{21}H_{16}BrNO_3S$ m/z 442/444 (M+H)⁺.

Intermedio 62

5-(Benciloxi)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-4-carbaldehído

45 La reacción se realizó usando el mismo procedimiento que para el Intermedio 75 con el Intermedio 61, 4,74 g (10,7 mmol) como material de partida. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre una columna de sílice

inicialmente con 90/10 de éter de petróleo/EtOAc seguido de 80/20 como eluyente para dar 5-(Benciloxi)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-4-carbaldehído, 2,44 g (58%) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI+) para $C_{22}H_{17}NO_4S$ m/z 392 (M+H)⁺.

Intermedio 63

5 **4-[[5-(benciloxi)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil] piperazin-1-carboxilato de terc-butilo**

A 5-(benciloxi)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-4-carbaldehído, Intermedio 62 205 mg (0,52 mmol) en dicloroetano [DCE] (10 ml) se le añadieron BOC-piperazina, 137 mg (0,74 mmol), NaBH(OAc)₃, 333 mg (1,6 mmol) y HOAc. 45 mg (0,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en un tubo de muestra cerrado herméticamente durante una noche. Se añadió agua, las fases se separaron, la fase orgánica seca (MgSO₄) se evaporó a presión reducida y el residuo de color negro se sometió a cromatografía sobre una columna de sílice con CHCl₃ al 100% como eluyente para producir 260 mg (88%) de un aceite negruzco. MS (ESI+) para $C_{31}H_{35}N_3O_5S$ m/z 562 (M+H)⁻.

Intermedio 64

15 **4-[[5-hidroxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil] piperazin-1-carboxilato de terc-butilo**

A una solución de 5-(benciloxi)-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol, Intermedio 63, 1,20 g (2,1 mmol) en MeOH se le añadió Pd al 10%/C, 200 mg y la suspensión se lavó abundantemente varias veces con N₂. La agitación se detuvo y el Pd/C se dejó en reposo, se añadió formiato de amonio, la atmósfera de N₂ se aplicó de nuevo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, el disolvente se retiró a presión reducida, y el aceite de color amarillo claro se sometió a cromatografía sobre una columna de sílice con CHCl₃ (100%) para producir la molécula diana en forma de una espuma incolora, 0,59 g (59%). MS (ESI+) para $C_{24}H_{29}N_3O_5S$ m/z 472 (M+H)⁺.

Ejemplo 93

25 **trifluoroacetato de 1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-5-ol**

Se disolvió 4-[[5-hidroxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo, (10 mg, 0,018 mmol, Intermedio 64) en 50/50 de DCM/TFA (1 ml) y se dejó a TA durante 4 horas, tiempo después del cual el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por un análisis de HPLC preparativa, Método A, para producir 5,5 mg (53%) del compuesto diana en forma de un aceite incoloro. MS (ESI+) para $C_{19}H_{21}N_3O_3S$ m/z 372 (M+H)⁺.

Intermedio 65

30 **4-Pirazin-2-il-1H-indol**

Se disolvieron 4-bromoindol (0,1 g, 0,51 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,172 g, 0,77 mmol), acetato potásico (0,075 g, 0,765 mmol) y PdCl₂ (0,022 g, 0,031 mmol) en DME (3 ml) y se calentó en el microondas durante 900 segundos a 125 °C. La reacción se enfrió, se añadieron NaHCO₃ (0,129 g, 1,53 mmol), 2-cloropirazina (0,087 g, 0,77 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0,0295 g, 0,026 mmol), H₂O (1 ml) y DME (1 ml), y la mezcla se agitó en el microondas durante 900 segundos a 120 °C. La mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó con agua (2 x), se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando CH₃OH del 2,5% al 5% en diclorometano. No era puro, se purificó por cromatografía ultrarrápida usando de 7:3 a 1:1 de hexano/EtOAc como eluyente. Rendimiento: 93 mg (47%). Sólido de color blanco. MS (electropulverización; [M+H]⁺) m/z 196,3.

Intermedio 66

40 **1-(Fenilsulfonyl)-4-pirazin-2-il-1H-indol**

Se disolvieron 4-pirazin-2-il-1H-indol (0,060 g, 0,307 mmol, Intermedio 65), cloruro de bencensulfonylo (0,071 g, 0,40 mmol) e hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (0,010 g, 0,031 mmol) en diclorometano (3 ml) y se añadió NaOH (0,061 g, 1,5 mmol) en agua (1 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche, la mezcla se diluyó con diclorometano y agua y se extrajo con diclorometano (2 x). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando CH₂Cl₂ a MeOH al 1% en CH₂Cl₂ como eluyente. Rendimiento: 81 mg (79%). Sólido de color blanco. MS (electropulverización; [M+H]⁺) m/z 336,4.

Ejemplo de Referencia 94

50 **bis(trifluoroacetato) de 1-(fenilsulfonyl)-4-piperazin-2-il-1H-indol**

Se disolvieron 1-(fenilsulfonyl)-4-pirazin-2-il-1H-indol (0,081 g, 0,242 mmol, Intermedio 66) y Pd(OAc)₂ (0,020 g, 0,089 mmol) en ácido acético (20 ml) y se agitaron en una atmósfera de H₂ (379,21 kPa (55 psi)). Después de 2,5 horas, la reacción se evaporó y se repartió entre diclorometano y Na₂CO₃ 1 N. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando ACE Prep UV C8 150 x 30

mm, flujo: 38 ml/min, tiempo de gradiente de 8,5 min usando el sistema de eluyente: agua/TFA al 0,1% y CH₃CN (MeCN al 10-35%), fracciones recogidas en base a la señal UV (254 nm). Las fracciones más puras se combinaron, y el acetonitrilo se evaporó. Se aisló en forma de la sal TFA. Rendimiento: 30 mg (22%). Sólido de color blanco. MS (electropulverización; [M+H]⁺) *m/z* 342,4.

5 Ejemplo de Referencia 95

bis(trifluoroacetato) de 4-(1,4-dimetilpiperazin-2-il)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol

10 Se disolvieron bis(trifluoroacetato) de 1-(fenilsulfonyl)-4-piperazin-2-il-1H-indol (0,015 g, 0,044 mmol, Ejemplo 94) y formaldehído al 30% en agua (0,044 g, 0,44 mmol) en MeOH (2 ml) y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,046 g, 0,22 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se añadieron 3 gotas de HCl 1 N. La reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando ACE Prep UV C8 150 x 30 mm, flujo: 38 ml/min, tiempo de gradiente de 8,5 min usando el sistema de eluyente: agua/TFA al 0,1% y CH₃CN (MeCN al 19-46%), fracciones recogidas en base a la señal UV (254 nm). Rendimiento: 4,0 mg (15%). Sólido de color blanco. MS (electropulverización; [M+H]⁺) *m/z* 370,4.

Ejemplo 96

15 **trifluoroacetato de [7-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il](piperazin-1-il)acetonitrilo**

20 Se cargaron 1-benceosulfonyl-7-metoxi-1H-indolo-4-carbaldehído (50 mg, 0,2 mmol, preparado como en el Ejemplo 79), piperazina (28 mg, 0,3 mmol) y metanol (0,5 ml) en un tubo adecuado para irradiación por microondas. La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 min en el horno microondas. Se añadió cianuro de trimetilsililo (21 µl, 0,2 mmol) y el tratamiento de calor se repitió, 100 °C durante 1 min. El análisis por LCMS indicó la formación del producto esperado. El producto en bruto se purificó usando LC prep. en una columna YMC (MeCN al 24-52% durante 16 min). Se obtuvieron 26,2 mg (40%). MS ESI⁺ para C₁₆H₁₃NO₄S, *m/z* 325 (M-piperazina)⁺, *m/z* 384 (M-nitrilo)⁻, *m/z* 411 (M+H)⁺.

Ejemplo 97

trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-7-metoxi-7-(fenilsulfonyl)-1H-indol

25 Se mezclaron 1-bencenosulfonyl-7-metoxi-1H-indolo-4-carbaldehído (20 mg, 0,06 mmol, preparado como en el Ejemplo 79) hidrocloreto de azetidina (30 mg, 0,32 mmol) y acetato sódico (26 mg, 0,32 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml), se agitaron a 40 °C durante 1 h y se enfriaron a temp. ambiente seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (22 mg, 0,1 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. No quedó material de partida restante de acuerdo con el análisis por LCMS. La mezcla se evaporó, se disolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC prep. en YMC de 40 ml/min y 22-50 ml de MeCN durante 16 min. Se obtuvieron 9,8 mg (43%). MS ESI⁺ para C₁₉H₂₀N₂O₃S *m/z* 357 (M+H)⁺.

Ejemplo 98

{[1-(Fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-5-il]oxi}acetonitrilo

35 A una solución de 4-[[5-hidroxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 0,10 mmol; Intermedio 64) en DCM seco (2 ml) se le añadieron bromoacetonitrilo, 57 mg (0,48 mmol), hidrógenosulfato de tetrabutilamonio, 8 mg (0,02 mmol), NaOH 2 M (1 ml), y el sistema de dos fases se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante una noche. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó una vez con agua. El disolvente de las fases orgánicas combinadas se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativa, Método B, para producir 2,9 mg (7%) del compuesto diana en forma de un aceite de color pardo claro. MS (ESI⁺) para C₂₁H₂₂N₄O₃S *m/z* 411 (M+H)⁺.

Ejemplo 99

5-Isopropoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol

Con el mismo procedimiento que para el Ejemplo 105 usando isopropanol como el alcohol, se consiguieron 4,6 mg (31%) del compuesto diana. MS (ESI⁺) para C₂₂H₂₇N₃O₃S *m/z* 414 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 100

5-(Benciloxi)-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol

50 Se agitó 4-[[5-(benciloxi)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il] metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,05 mmol, Intermedio 63) con una mezcla 50/50 de TFA/diclorometano (3 ml) en temperatura ambiente durante cuatro horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, Método B, para dar 9,5 mg (40%) de un aceite incoloro. MS (ESI⁺) para C₂₆H₂₇N₃O₃S *m/z* 462 (M+H)⁺.

Ejemplo 101

4-[(2-Hidroxi)etil](metil)amino]metil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-5-ol

A una solución de 5-(Benciloxi)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-carbaldehído (50 mg, 0,12 mmol, Intermedio 62) en DCE (3 ml) se le añadieron *N*-metil etanolamina, 22 mg (0,26 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico, 80 mg (0,38 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo de ensayo cerrado herméticamente a 40 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH (2 ml), se añadió Pd al 10%/C, 20 mg, la mezcla se lavó abundantemente con N₂, se añadió NH₄⁺HCOO⁻ (50 mg, 0,8 mmol), la mezcla de reacción se lavó abundantemente de nuevo con N₂ y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, el semisólido se recogió entre CHCl₃/H₂O, se lavó con H₂O (x 1) y salmuera (x 1), se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. Se extrajo una muestra y se purificó con un análisis por HPLC preparativa, Método B, para producir 6,3 mg de un aceite incoloro. MS (ESI+) para C₁₈H₂₀N₂O₄S *m/z* 361 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 102

4-[(3-Hidroxi)pirrolidin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-5-ol

Usando el mismo procedimiento que para el Ejemplo 101, usando 3-hidroxi)pirrolidina se sintetizaron 6,7 mg del compuesto diana. MS (ESI+) para C₁₉H₂₀N₂O₄S *m/z* 373 (M+H)⁺.

Intermedio 66

Hidrocloruro de [3-bromo-4-(trifluorometil)fenil] hidrazina

Se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (949 mg, 13,75 mmol) en agua (4 ml) a una mezcla enfriada en hielo de [3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]amina (3,00 g, 12,5 mmol) en HCl conc./agua (8 ml, 1:1). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadieron dos soluciones más de NaNO₂ (431 mg, 6,25 mmol) en agua (2 ml), con agitación continua durante 1 h después de cada adición. Se añadió lentamente SnCl₂ (8,46 g, 37,5 mmol) en HCl conc. (8 ml) (suspensión lechosa): se formó inmediatamente una precipitación de color pardo. La mezcla se diluyó con agua, se basificó con NaOH ac. p/p al 50% y se extrajo con DCM (x 2) junto con salmuera. La capa de agua se extrajo una vez más con éter y se dejó que la fase se separase durante el fin de semana. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM-> MeOH al 2% en DCM). Se añadió HCl 2 M en éter para obtener el compuesto del título (1,13 g, 31%) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI+) para C₇H₆BrF₃N₂ *m/z* 255 (M+H)⁻.

Intermedio 67

4-bromo-6-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo y 6-bromo-4-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Se calentaron a reflujo hidrocloruro de [3-bromo-4-(trifluorometil)fenil]hidrazina, Intermedio 66, (554 mg, 1,90 mmol), piruvato de etilo (211 µl, 1,90 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (11 mg, 0,06 mmol) en tolueno seco (15 ml) durante 2 h usando un purgador Dean-Stark. Esta mezcla se añadió a una mezcla a reflujo (2 h, purgador Dean-Stark) de ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato en tolueno seco (15 ml). El reflujo continuó durante una noche. La reacción se dejó enfriar y se extrajo con DCM y NaHCO₃ ac. saturado. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. Los productos en bruto se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/hexano) para dar los compuestos del título (285 mg, 45%), no separados, en forma de un sólido de color blanquecino. GCMS para C₁₇H₉BrF₃NO₂ *m/z* 335 (Monoisótopo)⁺, mostró dos picos con la misma masa.

Intermedio 68

4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-6-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo y 6-bromo-1-(fenilsulfonyl)-4-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Se añadió NaOH ac. 4 M (1,5 ml) a una mezcla en agitación de 4-bromo-6-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo y 6-bromo-4-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo, Intermedio 67, (283 mg, 0,84 mmol), cloruro de bencenosulfonyl (164 mg, 0,93 mmol) e hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (17 mg, 0,084 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h y se añadió más cantidad de cloruro de bencenosulfonyl (11 µl, 0,084 mmol) con agitación continua durante 2 h. La mezcla de reacción se puso en el frigorífico durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar los compuestos del título (369 mg, 92%) en forma de un aceite pegajoso de color rojo. GCMS para C₁₈H₁₃BrF₃NO₄S *m/z* 477 (Monoisótopo)⁺, mostró dos picos con la misma masa.

Intermedio 69

[4-Bromo-1-(fenilsulfonyl)-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metanol y 16-bromo-1-(fenilsulfonyl)-4-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metanol

Se añadió en porciones LAH (32 mg, 0,85 mmol) durante 10 min a una solución enfriada con hielo de 4-bromo-1-(fenil-sulfonyl)-6-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo y 6-bromo-1-(fenilsulfonyl)-4-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo, Intermedio 68, (290 mg, 0,61 mmol) en THF seco:éter (2:1, 6 ml). La mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C y se añadió agua enfriada con hielo. La precipitación resultante se retiró por filtración, se aclaró con THF y el eluato se concentró. El residuo se extrajo con DCM (x 2) y agua, la capa orgánica se secó, se filtró, se concentró y se combinó con un lote previo de [4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metanol y [6-bromo-1-(fenilsulfonyl)-4-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metanol (se siguió el mismo procedimiento que anteriormente usando 78 mg de material de partida). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (3:1 de DCM/hexano) proporcionó los productos (100 mg, 30%) en forma de un sólido de color blanco. GCMS para $C_{16}H_{11}BrF_3NO_3S$ m/z 433 (Monoisótopo)⁺, mostró dos picos con la misma masa.

Intermedio 70

[1-(Fenilsulfonyl)-6-(trifluorometil)-4-vinil-1H-indol-2-il]metanol y [1-(fenilsulfonyl)-4-(trifluorometil)-6-vinil-1H-indol-2-il]metanol

Se añadieron tributil(vinil)estannano (0,114 ml, 0,39 mmol) y Pd(PPh₃)₂OAc₂ (15 mg, 0,020 mmol) a [4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metanol y [6-bromo-1-(fenilsulfonyl)-4-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metanol, Intermedio 69, (85 mg, 0,20 mmol) en MeCN seco, (2 ml) cada vez. La mezcla de reacción se irradió con microondas a 180 °C durante 720 s. La mezcla se combinó con un lote previo de los compuestos del título (se siguió el mismo procedimiento experimental que anteriormente, partiendo de 13 mg), se filtró y se concentró. La purificación se realizó por cromatografía ultrarrápida (1:3 de hexano/DCM). Esto proporcionó los productos (85 mg, 99%) en forma de un aceite viscoso incoloro.

Intermedio 71

2-(Hidroximetil)-1-(fenilsulfonyl)-6-(trifluorometil)-1H-indolo-4-carbaldehído y 2-(Hidroximetil)-1-(fenilsulfonyl)-4-(trifluorometil)-1H-indolo-6-carbaldehído

Se añadió OsO₄ (5 mg, 0,02 mmol) a una mezcla agitada de [1-(fenilsulfonyl)-6-(trifluorometil)-4-vinil-1H-indol-2-il]metanol y [1-(fenilsulfonyl)-4-(trifluorometil)-6-vinil-1H-indol-2-il]metanol, Intermedio 70, (82 mg, 0,22 mmol) y 2,6-lutidina (50 µl, 0,43 mmol) en dioxano (6 ml). La mezcla se volvió de incolora a negra en 1 minuto. Se añadió peryodato sódico (0,184 g, 0,86 mmol) en agua (2 ml, calentada para disolución). Se formó inmediatamente una precipitación de color gris. La mezcla se agitó durante 30 min, se extrajo con agua (20 ml) y DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron para dar los compuestos del título (94 mg, 114%) en forma de una goma de color negro. MS (ESI⁺) para $C_{17}H_{12}F_3NO_4S$ m/z 384 (M+H)⁻.

Ejemplo 103

bis(trifluoroacetato) de [1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metanol

Se distribuyeron 2-(hidroximetil)-1-(fenilsulfonyl)-6-(trifluorometil)-1H-indolo-4-carbaldehído y 2-(Hidroximetil)-1-(fenilsulfonyl)-4-(trifluorometil)-1H-indolo-6-carbaldehído (Intermedios 71) en THF seco (8 ml) en dos viales para microondas (47 mg, 0,12 mmol, en cada uno), donde después se añadieron 1-BOC-piperazina (46 mg, 0,25 mmol), ácido acético (70 µl, 1,23 mmol) y NaB(OAc)₃H (78 mg, 0,37 mmol) a cada vial. Las mezclas se irradiaron con microondas durante 720 s a 130 °C, se filtraron y se concentraron. Los residuos se disolvieron en MeOH (1,5 ml) y HCl conc. (0,5 ml), se irradiaron usando microondas a 100 °C durante 300 s, se filtraron y se purificaron usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 20-50%, TFA al 0,1%). La concentración de fracciones del compuesto con un tiempo de retención más corto dio 38 mg de [1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metanol. La purificación se realizó por HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 20-50%, NH₄OAc al 0,1%). La concentración se siguió de la extracción usando DCM (x 2) y Na₂CO₃ ac. /salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron para dar 7 mg, un 6% de un sólido de color amarillo claro. Pureza de HPLC 98% T_R = 1,59 min (Sistema A, MeCN al 10-97% durante 3 minutos), 98% T_R = 1,35 min (Sistema B, MeCN al 10-97% durante 3 minutos). ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,37 (s, 4 H) 2,88 (t, J = 4,7 Hz, 4H) 3,60 (s, 2 H) 4,95 (s, 2H) 6,82 (s, 1H) 7,45 (t, J = 7,85 Hz, 2 H) 7,49 (s, 1H) 7,56 (t, J = 7,54 Hz, 1H) 7,85 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 8,19 (s, H). ¹³C RMN (126 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 45,97 (s, 2 C) 54,23 (s, 2 C) 58,43 (s, 1C) 63,31 (s, 1 C) 109,04 (s, 1C) 117,93 (s, 1C) 121,88-127,09 (m, 1C) 122,09 (s, 1C) 124,91 (s, 2 C) 126,55 (s, 2 C) 129,49 (s, 2 C) 134,32 (s, 1C) 135,61 (s, 1C) 137,53 (s, 1 C) 138,15 (s, 1C) 141,98 (s, 1C). También se realizaron COSY, HSQC y HMBC para confirmar la estructura. MS (ESI⁺) para $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3S$ m/z 454 (M+H)⁻.

Intermedio 72

2-Bromo-3-metil-4-nitro-fenol

La bromación de 3-metil-4-nitrofenol se hizo como se describe en la bibliografía (Muntwyler, R., Widmer, J., Keller-Schierlein, W. Synthese des 5-Chlor-6-methyl-salicylsäure-methyläthers, eines Abbauproduktes des Chlorothricins. Helv Chim Acta 1970, 53, 1544-1547). Esto dio una mezcla 2:1 de 2-bromo-3-metil-4-nitrofenol y 2-bromo-5-metil-4-nitrofenol. 2-Bromo-5-metil-4-nitro-fenol, ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,58 (s, 3 H) 5,98 (s, 1H)

6,94 (s, 1H) 8,29 (s, 1H). 2-Bromo-3-metil-4-nitro-fenol, ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,67 (s, 3H)6,16(s, 1H)6,98 (d, J = 9,03 Hz, 1H) 7,88 (d, J = 9,03 Hz, 1H). MS (ESI+) para C₇H₆BrNO₃ m/z 232/234 (M+H)⁻.

Intermedio 73

4-Bromo-5-metoxi-1H-indol

5 Se disolvió 2-bromo-3-metil-4-nitro-fenol, (100 g, 0,43 mol, Intermedio 72,) en acetona (500 ml), se añadieron K₂CO₃ molido, 119 g (0,86 mol) y yoduro de metilo, 83 g (0,59 mol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una hora. La suspensión se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un aceite de cristalización espontánea de color pardo que se usó directamente en la siguiente etapa sintética. Rendimiento cuantitativo. El metoxi éter en bruto, 106 g (0,43 mol) se disolvió en DMF seca (350 ml), se añadió dimetilformamida
10 dimetilacetal[DM-FDMA], 103 g (0,87 mol), y la reacción se calentó y se agitó a 90 °C durante dos días. Durante los siguientes tres días, se añadió cada día una porción de DMF/DMA, 20 g (0,17 mol) mientras la mezcla continuó con el calentamiento. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo oleoso de color negro/rojo se disolvió en HOAc (300 ml). La solución viscosa se añadió cuidadosamente a una suspensión bien agitada de polvo de hierro, 72 g (1,3 mol) en HOAc caliente (700 ml) a una velocidad tal que permitiera la reacción de exotermia. La mezcla de
15 reacción espesa se calentó a reflujo durante una hora, los sólidos se retiraron por filtración y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo de color negro se disolvió en CHCl₃ caliente, (700 ml), heptano (600 ml), se añadieron 50 g de gel de sílice, la mezcla se filtró a través de una capa de sílice, se lavó con 50/50 de CHCl₃/heptano y el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida. El residuo de color negro se sometió a cromatografía sobre una columna de sílice con éter de 90/10 de petróleo/EtOAc como eluyente para dar 14,9 g (15%) del compuesto diana en
20 forma de un sólido de color verde oliva. MS (ESI+) para C₉H₈BrNO m/z 226/228 (M+H)⁺.

Intermedio 74

4-Bromo-5-metoxi-1-(fenil)sulfonil)-1H-indol

A una solución de 4-bromo-5-metoxi-1H-indol, 2,59 g (11,5 mmol, Intermedio 73) en DCM (20 ml) se le añadió
25 cloruro de benceno sulfonilo, 2,12 g (12,0 mmol), hidrógenosulfato de tetrabutilamonio, 0,23 g (0,7 mmol) y NaOH 2 M (20 ml) y la mezcla de dos fases se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. La fase orgánica se lavó una vez con agua y una vez con salmuera, se secó (MgSO₄), y el disolvente se retiró a presión reducida para producir la sulfonamida en forma de un aceite de cristalización espontánea, 4,20 g (98%).

Intermedio 75

5-Metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído

30 A una solución caliente de 4-Bromo-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (3,91 g, 10,7 mmol, Intermedio 74) en tolueno (7 ml) se le añadió tributilvinilestaño, 5,08 g (16,0 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂, 0,37 g (0,5 mmol). La solución se calentó a reflujo durante una noche, se añadió una cucharadita de sílice, y la mezcla se filtró a través de una capa de sílice. El disolvente se retiró a presión reducida y el aceite resultante se trituró con éter de petróleo para dar una masa
35 semicristalina que se usó directamente en la siguiente etapa. El producto anteriormente en bruto se disolvió en dioxano (110 ml), se añadieron 2,6-lutidina, 2,29 g (21,3 mmol) y OsO₄, 0,27 g (1,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. A la solución de color oscuro se le añadió una solución caliente de peryodato sódico, 6,85 g (32,0 mmol) en agua (35 ml), y la suspensión resultante se agitó durante una noche. Se añadió más cantidad de dioxano (40 ml), los sólidos se retiraron por filtración y el disolvente del filtrado se evaporó a
40 presión reducida para dar un aceite de color rojo oscuro que se recrystalizó en EtOH para producir 1,55 g (46%) en dos etapas de un sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para C₁₆N₁₃NO₄S m/z 316 (M+H)⁺.

Intermedio 76

4-[[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvieron 5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído(0,10 g, 0,317 mmol, Intermedio 75), boc-piperazina
45 (0,118 g, 0,634 mmol) y ácido acético (0,095 g, 1,58 mmol) en THF (5 ml) y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,134 g, 0,63 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas y se diluyó con diclorometano y Na₂CO₃ 1 N. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x), y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto en bruto se realizó a través de un lecho de gel de sílice eluyendo con MeOH al 5% en diclorometano. Rendimiento: 100 mg (65%). Sólido de color blanco. MS (ESI+) para C₂₅H₃₁N₃O₅S m/z 486,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 104

50 bis(trifluoroacetato) de 5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol

Se disolvió 4-[[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,050 g, 0,102 mmol, intermedio 76) en diclorometano (4 ml) y se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando ACE Prep UV C8 150 x 30 mm, flujo: 38 ml/min, tiempo de gradiente de 8,5 min usando el sistema de eluyente: agua/TFA al 0,1% y CH₃CN (MeCN al 20-

40%), fracciones recogidas en base a una señal UV (254 nm). Las fracciones más puras se combinaron, y el acetonitrilo se evaporó. Rendimiento: 29 mg (46%). Líquido de color pardo, sólido de color blanquecino después de 1 h. Se aisló en forma de la sal TFA. MS (ESI+) para $C_{20}H_{23}N_3O_3S$ m/z 386,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 105

5 **trifluoroacetato de 5-etoxi-1-(fenilsulfonil)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol**

A una solución de 4-[[5-hidroxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo, 60 mg (0,13 mmol) Intermedio 64 en DCM seco (4 ml) se le añadieron trifenilfosfina, 43 mg (0,16 mmol), TMAD, 33 mg (0,19 mmol) y EtOH, 9 mg (0,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo oleoso se disolvió en una mezcla 50/50 de TFA/diclorometano y se agitó durante 4 horas. El disolvente del deBOC:ed en bruto se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativa, método B, para producir 8,3 mg (12%) del compuesto diana en forma de un aceite incoloro. MS (ESI+) para $C_{21}H_{25}N_3O_3S$ m/z 400 (M+H)⁺.

Ejemplo 106

trifluoroacetato de 1-fenil-N-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]metanamina

15 A una solución del Intermedio 49, 300 mg (1,1 mmol) en DCE (15 ml) se le añadieron bencilamina (135 mg, 1,3 mmol) y NaBH(OAc)₃, (443 mg, 2,1 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante cinco horas. Se añadió agua, la reacción se agitó durante 15 minutos, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó una vez con agua. Una muestra analítica pequeña se extrajo y se purificó por HPLC preparativa, columna ACE C8 con TFA al 0,1%/ACN como eluyente para dar 6,2 mg del compuesto diana. MS (ESI+) para $C_{22}H_{20}N_2O_2S$ m/z 377 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 107

trifluoroacetato de N-[[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]ciclopropanamina

25 Se disolvió 5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído (50 mg, 0,16 mmol; Intermedio 75), en THF seco (4 ml) antes de añadir ciclopropanamina (57 mg, 0,24 mmol) seguido de ácido acético (95 mg, 1,59 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (101 mg, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 720 s a 130 °C. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 30-60%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (39,4 mg, 69%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para $C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot C_2HF_3O_2$ m/z 357 (M+H)⁺.

Ejemplo 108

Hidrocioruro de [[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]dimetilamina

30 Se disolvieron 5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído (0,5 g, 1,6 mmol; Intermedio 75), dimetilamina 5,5 M en EtOH (5 ml, 27,5 mmol) y ácido acético (2 ml, 31,7 mmol) en MeOH (50 ml) y se calentó a 50 °C durante 20 minutos antes de añadir en una sola porción cianoborohidruro sódico (0,5 g, 7,9 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min y se evaporó hasta la mitad de su volumen. La mezcla se añadió gota a gota a una solución fría 0,1 N de NaOH y se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando MeOH al 2,5% en diclorometano a MeOH al 5% en diclorometano con NEt₃ al 1% para dar 440 mg (63%) del producto final en forma de un aceite incoloro. El aceite se disolvió en éter dietílico y se añadió gota a gota en agitación HCl 1 N en éter dietílico (1,5 ml, 1,5 mmol). La mezcla se evaporó, y los cristales de color blanco se secaron al vacío. MS (ESI+) para $C_{18}H_{20}N_2O_3S$ m/z 345 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 109

trifluoroacetato de N-[[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]ciclobutanamina

45 Se disolvió 5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído (50 mg, 0,16 mmol; Intermedio 75) en THF seco (4 ml) antes de añadir ciclobutanamina (71 mg, 0,24 mmol) seguido de ácido acético (95 mg, 1,59 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (101 mg, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 720 s a 130 °C. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 30-60%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (10 mg, 17%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para $C_{20}H_{22}N_2O_3S \cdot C_2HF_3O_2$ m/z 371 (M+H)⁺.

Ejemplo 110

trifluoroacetato de N-[[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]-N-metilciclobutanamina

50 Se disolvió 5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído (50 mg, 0,16 mmol, Intermedio 75) en THF seco (4 ml) antes de añadir ciclobutanamina (71 mg, 0,24 mmol) seguido de ácido acético (95 mg, 1,59 mmol) y

5 triacetoxiborohidruro sódico (101 mg, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 720 s a 130 °C. Se añadieron ácido acético (95 mg, 1,59 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (101 mg, 0,48 mmol) y formalina (1 ml), y la mezcla de reacción se calentó una vez más en un microondas durante 720 s a 130 °C. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 30-60%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (24,5 mg, 40%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para $C_{21}H_{24}N_2O_3S \cdot C_2HF_3O_2$ m/z 385 (M+H)⁺.

Ejemplo 111

trifluoroacetato de 1-[[1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]azetidín-3-ol

10 Se suspendieron la sal hidrocloreto de azetidín-3-ol (27 mg, 0,27 mmol) y NaOAc (30 mg, 0,36 mmol) en DMSO (2 ml) y se sonicaron durante aproximadamente 2 minutos. Se añadieron el Intermedio 49 (35 mg, 0,12 mmol) y NaBH(OAc)₃ (62 mg, 0,29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 30 min. Se añadió agua (10 ml), la mezcla de reacción se extrajo 3 veces con DCM, las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, y la fase orgánica se evaporó. El aceite resultante se purificó por LC preparativa. Sistema B, para dar 19,9 mg, (35%) del compuesto diana en forma de un aceite incoloro. MS (ESI+) para $C_{18}H_{18}N_2O_3S$ m/z 343 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 112

trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol

20 Se disolvió 5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-4-carbaldehído (50 mg, 0,16 mmol; Intermedio 75), en THF seco (4 ml) antes de añadir azetidina (13 mg, 0,24 mmol) seguido de ácido acético (95 mg, 1,59 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (101 mg, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 720 s a 130 °C. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 30-60%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (22,3 mg, 40%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para $C_{19}H_{20}N_2O_3S$ m/z 357 (M+H)⁺.

Intermedio 77

4-(Azetidín-1-ilmetil)-1H-indol

25 Se añadió triacetoxi borohidruro sódico (1,46 g, 6,9 mmol) a una solución de 1H-indolo-4-carbaldehído (0,5 g, 3,4 mmol) y azetidina (0,39 g, 6,87 mmol) en THF (15 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y se diluyó con diclorometano y NaHCO₃ (ac.). La fase orgánica se lavó con salmuera (1 x), se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto en bruto se disolvió en diclorometano y se añadió hexano (1:1). El polvo de color blanquecino se filtró y se lavó con una mezcla de diclorometano:hexano (1:1). Rendimiento: 400 mg (52%). Sólido blanquecino. MS (ESI+) para $C_{12}H_{14}N_2$ m/z 187 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 113

trifluoroacetato de 4-[[4-(azetidín-1-ilmetil)-1H-indol-1-il]sulfonyl]benzonitrilo

35 Se añadió DMF (1 ml) a un vial que contenía 4-(azetidín-1-ilmetil)-1H-indol (10 mg, 0,054 mmol; Intermedio 77) y NaH al 60% (4,3 mg, 0,1 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 20 minutos antes de añadir el cloruro de 4-cianobencenosulfonyl (21,7 mg, 0,11 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 minutos y se añadieron 2 gotas de HCl 1 N. La mezcla se filtró y se purificó usando HPLC preparativa con una columna ACE C8 5 μm (21,2 x 100 mm). Se usaron agua que contenía TFA al 0,1% y acetonitrilo como fases móviles a un caudal de 20 ml/min con tiempos de gradiente de 11,5 min. Rendimiento: 6,0 mg (24%). Aceite de color pardo claro. MS (ESI+) para $C_{19}H_{17}N_3O_2S$ m/z 352 (M+H)⁺.

40 Intermedio 78

trifluoroacetato de (2S)-1-[[1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]azetidín-2-carboxilato de metilo

45 El compuesto diana se hizo con el mismo procedimiento que para el Ejemplo 111 usando el intermedio 49, 124 mg (0,43 mmol) y la sal hidrocloreto de (2S)-azetidín-2-carboxilato de metilo, 100 mg (0,66 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa con una columna ACE C8 con TFA al 0,1%/ACN como eluyente para dar 72 mg (33%) del compuesto diana en forma de un aceite incoloro. MS (ESI+) para $C_{20}H_{20}N_2O_4S$ m/z 385 (M+H)⁺. Aunque estaba perfectamente limpio en los métodos por LC, había algunas impurezas aromáticas con una intensidad de aproximadamente el 10% en mol apreciables en los espectros de ¹H-RMN.

Ejemplo 114

trifluoroacetato de 2-((2S)-1-[[1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil]azetidín-2-il)propan-2-ol

50 El Intermedio 78 (25 mg, 0,065 mmol) se repartió entre NaOH 0,1 M enfriado con hielo/CHCl₃, la fase ac. se extrajo una vez con CHCl₃, las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró a

presión reducida. El aceite incoloro resultante se disolvió en THF seco (5 ml), en una atmósfera de N₂ se añadieron el MeLi 1,2 M en THF, 0,5 ml (0,6 mmol) de una solución, y la solución de color parduzco se dejó a Ta durante 20 minutos. Se añadió MeOH, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC preparativa, Sistema B, para dar 4,8 mg (15%) de un aceite incoloro. MS (ESI+) para C₂₁H₂₄N₂O₃S *m/z* 385 (M+H)⁺.

Ejemplo 115

trifluoroacetato de 4-(azetidin-1-ilmetil)-2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol

Se disolvió 2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-4-carbaldehído (32 mg, 0,11 mmol; Intermedio 47), en THF seco (4 ml) antes de añadir azetidina (9,2 mg, 0,16 mmol) seguido de ácido acético (64 mg, 1,07 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (68 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 720 s a 130 °C. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa/UV (Sistema A, MeCN al 30-60%, TFA al 0,1%). El compuesto del título (2,3 mg, 6%) se obtuvo en forma de un aceite transparente. MS (ESI+) para C₁₉H₂₀N₂O₂S C₂HF₃O₂ *m/z* 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 116

trifluoroacetato de 4-(azetidin-1-ilmetil)-1-[(2-clorofenil)sulfonyl]-1H-indol

Se añadió DMF (1 ml) a un vial que contenía 4-(azetidin-1-ilmetil)-1H-indol (10 mg, 0,054 mmol; Intermedio 77) y NaH al 60% (5,4 mg, 0,13 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 20 minutos antes de añadir el cloruro de 2-clorobencenosulfonyl (22,7 mg, 0,11 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 1 hora y se añadieron 2 gotas de HCl 1 N. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa con una columna ACE C8 5 μm (21,2 x 100 mm). Se usaron agua que contenía TFA al 0,1% y acetonitrilo como fases móviles a un caudal de 20 ml/min con tiempos de gradiente de 11,5 min. Rendimiento: 12,0 mg (47%). Sólido de color blanco. MS (ESI+) para C₁₈H₁₇ClN₂O₂S *m/z* 361 (M+H)⁺.

Ejemplo 117

trifluoroacetato de 4-(azetidin-1-ilmetil)-1-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-1H-indol

Se añadió DMF (1 ml) a un vial que contenía 4-(azetidin-1-ilmetil)-1H-indol (10 mg, 0,054 mmol; Intermedio 77) y NaH al 60% (5,4 mg, 0,13 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 20 minutos antes de añadir el cloruro de 5-clorotieno-2-sulfonyl (23,3 mg, 0,11 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 1 hora y se añadieron 2 gotas de HCl 1 N. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa con una columna ACE C8 5 μm (21,2 x 100 mm). Se usaron agua que contenía TFA al 0,1% y acetonitrilo como fases móviles a un caudal de 20 ml/min con tiempos de gradiente de 11,5 min. Rendimiento: 12,0 mg (46%). Sólido de color blanco. MS (ESI+) para C₁₆H₁₅ON₂O₂S₂ *m/z* 367 (M+H)⁺.

Ejemplo 118

trifluoroacetato de 4-(azetidin-1-ilmetil)-1-(2-naftilsulfonyl)-1H-indol

Se añadió DMF (1 ml) a un vial que contenía 4-(azetidin-1-ilmetil)-1H-indol (10 mg, 0,054 mmol; Intermedio 77) y NaH al 60% (5,4 mg, 0,13 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 20 minutos antes de añadir cloruro de 2-naftilsulfonyl (24,3 mg, 0,11 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 1 hora y se añadieron 2 gotas de HCl 1 N. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa con una columna ACE C8 5 μm (21,2 x 100 mm). Se usaron agua que contenía TFA al 0,1% y acetonitrilo como fases móviles a un caudal de 20 ml/min con tiempos de gradiente de 11,5 min. Rendimiento: 7,5 mg (28%). Sólido de color rojo claro. MS (ESI+) para C₂₂H₂₀N₂O₂S *m/z* 377 (M+H)⁺.

Ejemplo 119

trifluoroacetato de 4-(azetidin-1-ilmetil)-1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol

Se añadió DMF (1 ml) a un vial que contenía 4-(azetidin-1-ilmetil)-1H-indol (10 mg, 0,054 mmol; Intermedio 77) y NaH al 60% (5,4 mg, 0,13 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 20 minutos antes de añadir cloruro de 6-metoxi-m-toluenosulfonyl (22,7 mg, 0,11 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 1 hora y se añadieron 2 gotas de HCl 1 N. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa con una columna ACE C8 5 μm (21,2 x 100 mm). Se usaron agua que contenía TFA al 0,1% y acetonitrilo como fases móviles a un caudal de 20 ml/min con tiempos de gradiente de 11,5 min. Rendimiento: 13,3 mg (50%). Sólido de color blanco. MS (ESI+) para C₂₀H₂₂N₂O₃S *m/z* 371 (M+H)⁺.

Ejemplo 120

trifluoroacetato de 4-(azetidin-1-ilmetil)-1-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonyl]-1H-indol

- 5 Se añadió DMF (1 ml) a un vial que contenía 4-(azetidín-1-ilmetil)-1H-indol (10 mg, 0,054 mmol; Intermedio 77) y NaH al 60% (5,4 mg, 0,13 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 20 minutos antes de añadir cloruro de 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo (23,7 mg, 0,11 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 1 hora y se añadieron 2 gotas de HCl 1 N. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa con una columna ACE C8 5 μ m (21,2 x 100 mm). Se usaron agua que contenía TFA al 0,1% y acetonitrilo como fases móviles a un caudal de 20 ml/min con tiempos de gradiente de 11,5 min. Rendimiento: 8,9 mg (32%). Sólido de color blanco. MS (ESI+) para $C_{17}H_{15}ClN_4O_2S_2$ m/z 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 121

trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-1-[(4-terc-butilfenil)sulfonil]-1H-indol

- 10 Se añadió DMF (1 ml) a un vial que contenía 4-(azetidín-1-ilmetil)-1H-indol (10 mg, 0,054 mmol; Intermedio 77) y NaH al 60% (5,4 mg, 0,13 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 20 minutos antes de añadir cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo (27,6 mg, 0,11 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 1 hora y se añadieron 2 gotas de HCl 1 N. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa con una columna ACE C8 5 μ m (21,2 x 100 mm). Se usaron agua que contenía TFA al 0,1% y acetonitrilo como fases móviles a un caudal de 20 ml/min con tiempos de gradiente de 11,5 min. Rendimiento: 4,3 mg (16%). Líquido incoloro. MS (ESI+) para $C_{22}H_{26}N_2O_2S$ m/z 383 (M+H)⁺.

Ejemplo 122

trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-1-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]-1H-indol

- 20 Se añadió DMF (1 ml) a un vial que contenía 4-(azetidín-1-ilmetil)-1H-indol (10 mg, 0,054 mmol; Intermedio 77) y NaH al 60% (5,4 mg, 0,13 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 20 minutos antes de añadir cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo (20,5 mg, 0,11 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 1 hora y se añadieron 2 gotas de HCl 1 N. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa con una columna ACE C8 5 μ m (12,2 x 100 mm). Se usaron agua que contenía TFA al 0,1% y acetonitrilo como fases móviles a un caudal de 20 ml/min con tiempos de gradiente de 11,5 min. Rendimiento: 8,0 mg (31%). Sólido de color pardo claro. MS (ESI+) para $C_{18}H_{16}F_2N_2O_2S$ m/z 363 (M+H)⁺.

Ejemplo 123

trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol

- 30 Se añadió DMF (1 ml) a un vial que contenía 4-(azetidín-1-ilmetil)-1H-indol (10 mg, 0,054 mmol; Intermedio 77) y NaH al 60% (5,4 mg, 0,13 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 20 minutos antes de añadir cloruro de 2-trifluorometilsulfonilo (22,8 mg, 0,11 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 1 hora y se añadieron 2 gotas de HCl 1 N. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa con una columna ACE C8 5 μ m (21,2 x 100 mm). Se usaron agua que contenía TFA al 0,1% y acetonitrilo como fases móviles a un caudal de 20 ml/min con tiempos de gradiente de 11,5 min. Rendimiento: 13,7 mg (50%). Líquido de color pardo claro. MS (ESI+) para $C_{19}H_{17}F_3N_2O_2S$ m/z 395 (M+H)⁺.

- 35 Ejemplo 124

trifluoroacetato de 3-[[4-(azetidín-1-ilmetil)-1H-indol-1-il]sulfonil]benzonitrilo

- 40 Se añadió DMF (1 ml) a un vial que contenía 4-(azetidín-1-ilmetil)-1H-indol (10 mg, 0,054 mmol; Intermedio 77) y NaH al 60% (5,4 mg, 0,13 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 20 minutos antes de añadir cloruro de 3-cianoobencenosulfonilo (26,3 mg, 0,1 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 1 hora y se añadieron 2 gotas de HCl 1 N. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa con una columna ACE C8 5 μ m (21,2 x 100 mm). Se usaron agua que contenía TFA al 0,1% y acetonitrilo como fases móviles a un caudal de 20 ml/min con tiempos de gradiente de 11,5 min. Rendimiento: 2,4 mg (10%). Líquido incoloro. MS (ESI+) para $C_{19}H_{17}N_3O_2S$ m/z 352 (M+H)⁺.

Ejemplo 125

- 45 **trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-1-[[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol**

- 50 Se añadió DMF (1 ml) a un vial que contenía 4-(azetidín-1-ilmetil)-1H-indol (10 mg, 0,054 mmol; Intermedio 77) y NaH al 60% (5,4 mg, 0,13 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 20 minutos antes de añadir cloruro de 4-bromo-2-(trifluorometil)bencenosulfonilo (24,2 mg, 0,11 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 1 hora y se añadieron 2 gotas de HCl 1 N. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa con una columna ACE C8 5 μ m (21,2 x 100 mm). Se usaron agua que contenía TFA al 0,1% y acetonitrilo como fases móviles a un caudal de 20 ml/min con tiempos de gradiente de 11,5 min. Rendimiento: 11 mg (35%). Líquido de color pardo claro. MS (ESI+) para $C_{19}H_{16}BrF_3N_2O_2S$ m/z 475(M+H)⁺.

Ejemplo 126

trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-1-(2-tienilsulfonil)-1H-indol

Se añadió DMF (1 ml) a un vial que contenía 4-(azetidín-1-ilmetil)-1H-indol (10 mg, 0,054 mmol; Intermedio 77) y NaH al 60% (5,4 mg, 0,13 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 20 minutos antes de añadir cloruro de 2-tiofenosulfonilo (26,4 mg, 0,11 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 1 hora y se añadieron 2 gotas de HCl 1 N. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa con una columna ACE C8 5 µm (21,2 x 100 mm). Se usaron agua que contenía TFA al 0,1% y acetonitrilo como fases móviles a un caudal de 20 ml/min con tiempos de gradiente de 11,5 min. Rendimiento: 12 mg (50%). Líquido incoloro. MS (ESI+) para C₁₆N₁₆N₂O₂S₂ m/z 333 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 127

trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-1-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-1H-indol

Se añadió DMF (1 ml) a un vial que contenía 4-(azetidín-1-ilmetil)-1H-indol (10 mg, 0,054 mmol; Intermedio 77) y NaH al 60% (5,4 mg, 0,13 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 20 minutos antes de añadir cloruro de 2,5-difluorobencenosulfonilo (19,6 mg, 0,11 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 1 hora y se añadieron 2 gotas de HCl 1 N. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa con una columna ACE C8 5 µm (21,2 x 100 mm). Se usaron agua que contenía TFA al 0,1% y acetonitrilo como fases móviles a un caudal de 20 ml/min con tiempos de gradiente de 11,5 min. Rendimiento: 4,5 mg (18%). Líquido incoloro. MS (ESI+) para C₁₈N₁₆F₂N₂O₂S m/z 363 (M+H)⁺.

Intermedio 79

20 **(5-Metoxi-1H-indol-4-ilmetil)-dimetil-amina**

Se disolvió 5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-carbaldehído (366 mg, 1,16 mmol; Intermedio 75) en DCE, dimetilamina (3,48 mmol como 2 M en MeOH) y se añadió en secuencia triacetoxiborohidruro sódico (738 mg, 3,48 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante 23 h, se diluyó con DCM y se añadió NaOH (ac. 2 M) hasta que se mantuvo un pH de 10. La fase orgánica se separó, y la fase de agua se extrajo una vez con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se purificaron por HPLC preparativa. Rendimiento: 57 mg de un residuo de color malva.

Ejemplo 128

trifluoroacetato de [(5-metoxi-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol-4-il)metil]dimetilamina

Se distribuyó (5-metoxi-1H-indol-4-ilmetil)-dimetil-amina (23,5 mg, 0,115 mmol; Intermedio 79) en dos porciones en DMF, se añadió NaH (60%) y la mezcla se agitó durante 30 min antes de añadir cloruro de 3-trifluorometilbenceno-sulfonilo (56,3 mg, 0,230 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM, se secó y se concentró. Este residuo se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 7 mg. MS (ESI+) para C₁₉H₁₉F₃N₂O₃S m/z 413 (M+N)⁺.

Intermedio 80

4-Bromo-3-metil-2-nitrofenol

Se disolvió 3-metil-2-nitrofenol (11,4 g, 74,4 mmol) en cloroformo (11 ml) y se enfrió en un baño de hielo-agua. A la solución fría agitada se le añadió gota a gota bromo (3,8 ml, 74,4 mmol) en HOAc (9 ml). La solución se agitó a 0 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió hielo. La fase orgánica se separó, y la fase de agua se extrajo con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y agua. La evaporación dio 17,2 g. MS (ESI+) para C₇H₆BrNO₃ m/z 232, 234 (M+H)⁺.

40 Intermedio 81.

bencil 4-bromo-3-metil-2-nitrofenil éter

El Intermedio 80 (17,2 g, 74,1 mmol) se disolvió en acetona (150 ml). Se añadió K₂CO₃ (15,4 g, 111,2 mmol, 1,5 equiv.). La solución se agitó durante 5 min y después se añadió bromuro de bencilo (10 ml, 81,2 mmol, 1,1 equiv.). La solución se calentó a reflujo durante 90 min. El carbonato potásico se retiró por filtración y la solución se evaporó. El residuo se recrystalizó en etanol. Se obtuvieron 20,2 g.

Intermedio 82

1-[(E)-2-[3-(Benciloxi)-6-bromo-2-nitrofenil]vinil]pirrolidina

Se disolvió 1-benciloxi-4-bromo-3-metil-2-nitro-benceno (20 g, 62,1 mmol; Intermedio 81) en DMF. Se añadieron DMF/DMA (9,93 ml, 74,5 mmol) y pirrolidina (6,22 ml, 74,5 mmol). La solución se calentó a 110 °C en una atmósfera

de nitrógeno. El análisis por TLC (1/3 de EtOAc/Hexano) indicó que el material de partida se consumió después de 2 h. El calentamiento se apagó. Se dejó que la mezcla de reacción adoptara la temperatura ambiente, y se dejó durante una noche. La solución se evaporó y el residuo solidificó después de un periodo de reposo en el refrigerador. Se añadieron 50 ml de metanol y la mezcla se calentó. El sólido se disolvió parcialmente. Se dejó que la mezcla adoptara la temperatura ambiente y después se filtró. El sólido se lavó con metanol y se secó. Se obtuvieron 17 g.

Intermedio 83

7-(Benciloxi)-4-bromo-1H-indol

Se añadió 1-[-2-(3-benciloxi-6-bromo-2-nitro-fenil)-vinil]-pirrolidina (10 g, 24,8 mmol; Intermedio 82) suspendida en HOAc (25 ml) a una mezcla en ebullición de hierro (4,15 g, 74,4 mmol) en HOAc. Después de 2 h de ebullición, el análisis por TLC indicó que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se filtró mientras aún estaba caliente. El residuo se evaporó y se disolvió en tolueno. La suspensión de tolueno se aplicó a una columna de sílice y se eluyó con 1/1 de tolueno/hexano. Se obtuvieron 3,1 g. MS (ESI+) para $C_{15}H_{12}BrNO$ m/z 302, 304 (M+H)⁺.

Intermedio 84

15 7-(Benciloxi)-4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol

Se lavó con hexano hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite) (0,48 g, 19,9 mmol) y se secó al vacío. Se añadió el derivado de indol (2,0 g, 5,6 mmol; intermedio 83) disuelto en DMF (12 ml). La suspensión se agitó durante 10 minutos y después se añadió el cloruro de metanosulfonilo (1,54 ml, 19,9 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. La evaporación dio un sólido que se lavó con metanol. Se obtuvieron 1,6 g. MS (ESI+) para $C_{16}H_{14}BrNO_3S$ m/z 380, 382 (M+H)⁺.

Intermedio 85

7-(Benciloxi)-1-(metilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído

A una solución de 7-benciloxi-1-metanosulfonil-4-vinil-1H-indol (1,3 g, 3,9 mmol; Intermedio 84) en dioxano (25 ml) se le añadieron (en este orden)lutidina (900 μ l, 7,9 mmol), metaperyodato sódico (3,37 g, 15,8 mmol) (en agua (10 ml)) y tetraóxido de osmio (100 mg, 0,1 mmol). Casi inmediatamente se formó un precipitado, y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió agua. El precipitado se retiró por filtración, y se lavó con agua. El sólido material se extrajo con acetonitrilo. La solución de acetonitrilo se evaporó. El producto se purificó por cromatografía de fase lineal usando un cromatógrafo ultrarrápido Biotage con EtOAc al 5-40% en éter de petróleo a 40-60 °C. Se obtuvieron 0,40 mg. MS (ESI+) para $C_{17}H_{15}NO_4S$ m/z 330 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 129

trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-metil)-7-(benciloxi)-1-(metilsulfonil)-1H-indol

Se disolvieron hidrocloreto de azetidina (17 mg, 0,18 mmol) y 7-Benciloxi-1-metanosulfonil-1H-indolo-4-carbaldehído (30 mg, 0,09 mmol) en 2 ml 1,2-dicloroetano. Se añadió acetoxiborohidruro sódico (58 mg, 0,27 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a TA. El producto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (YMC C8, TFA al 0,1%/CH₃CN) para dar la sal trifluoroacetato del compuesto del título, 7,8 mg. MS ESI+ m/z 371 (M+H)⁺.

Ejemplo 130

trifluoroacetato de (1-[-(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il)metil)dimetilamina

Se disolvió 5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído (296 mg, 0,939 mmol; Intermedio 75) en DCE, dimetilamina (2,82 mmol como 2 M en MeOH) y se añadió secuencialmente triacetoxiborohidruro sódico (597 mg, 2,82 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante 4 h. Se añadió NaOH ac. hasta que se hizo alcalina y la mezcla se extrajo con DCM, se secó y se concentró. Posteriormente, se añadieron 10 ml de EtOH y 2 ml de NaOH (ac. 6 M) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h y se dejó a t.a. durante una noche. El producto desulfonilado intermedio se purificó por HPLC preparativa. Este producto (46 mg, 0,23 mmol) se disolvió en 1 ml de DMF, se añadió NaH (60%) (10,8 mg, 0,45 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min antes de añadir cloruro de 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo (115 mg, 0,45 mmol). Se añadió TFA para neutralizar el exceso de base y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 6 mg. MS (ESI+) para $C_{17}H_{17}ClN_4O_3S_2$ m/z 425 (M+H)⁺.

Intermedio 86

50 5-(Benciloxi)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol

Se añadió DCM (200 ml) a 5-benciloxindol (15 g, 67 mmol), ácido bencilsulfónico (17,8 g, 101 mmol) y sulfato de

tetrabutil amonio (6,84 g, 20 mmol) seguido de NaOH 5 M (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La capa acuosa se lavó con DCM (2 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (30 ml). El secado (MgSO₄) y la concentración al vacío se siguió de cristalización en MeOH para dar el producto con un rendimiento de un 83% (20,3 g).

5 Intermedio 87

1-(Fenilsulfonyl)-1H-indol-5-ol

A una solución de 5-(benciloxi)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol (0,50 g, 1,37 mmol; Intermedio 86) en EtOH (3 ml), Pd/C (30% en peso, 0,15 g), ciclohexeno (1 ml), y se añadió HCl (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 1 h usando calentamiento por microondas. El Pd/C se retiró por filtración y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto (puro aproximadamente un 95%) se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 131

trifluoroacetato de 4-[(dimetilamino)metil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-5-ol

Se calentó paraformaldehído (65 mg, 2,20 mmol) y dimetilamina 2 M en EtOH (1,1 ml, 2,20 mmol) hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución se añadió a 1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-5-ol (500 mg, 1,82 mmol; Intermedio 87) en EtOH (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. El disolvente se evaporó. Rendimiento: 528 mg (87%); sólido de blanco. LC-MS: puro un 88%. Una pequeña porción (28 mg) se purificó por HPLC de Gilson usando MeCN al 15-50% en TFA al 0,1%. Rendimiento: 18 mg; goma de color pardo. MS (ESI+) para C₁₇H₁₈N₂O₃S *m/z* 331 (M+H)⁺.

Ejemplo 132

20 trifluoroacetato de {[5-etoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina

Se añadió NaH (95%) (101 mg, 4,23 mmol) a una solución de 4-[(dimetilamino)metil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-5-ol (700 mg, 2,11 mmol; Ejemplo 131) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 min antes de añadir yodoetano (0,203 ml, 2,54 mmol). Después de 1 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con Et₂O. Una pequeña porción se purificó por HPLC Gilson usando MeCN al 20-50% en TFA al 0,1%. Rendimiento: 65 mg; aceite incoloro. MS (ESI+) para C₁₉H₂₂N₂O₃S *m/z* 359 (M+H)⁺.

Intermedio 88

1-(5-Etoxi-1H-indol-4-il)-N,N'-dimetilmetanamina

Se añadió {[5-etoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina (655 mg, 1,831 mmol; Ejemplo 133) EtOH (5 ml) y NaOH 2 M (5 ml) y se calentó a 70 °C durante 5 h. Se añadió agua y precipitó una material de color blanco. La mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se extrajo con HCl 1 M (3 x 20 ml). La fase acuosa se hizo alcalina (pH 9) usando NaOH 2 M y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. Rendimiento: 293 mg (74%); aceite de color pardo. MS (ESI+) para C₁₃H₁₈N₂O *m/z* 219 (M+H)⁺.

Ejemplo 133

trifluoroacetato de {[5-etoxi-1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina

Se añadió NaH (7 mg, 0,29 mmol) a una solución de 1-(5-etoxi-1H-indol-4-il)-N,N'-dimetilmetanamina (28 mg, 0,128 mmol; Intermedio 88) en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 10 min antes de añadir cloruro de 6-metoxi-3-metilsulfonyl (42 mg, 0,192 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h antes de dividir la mezcla entre agua (2 ml) y DCM (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por HPLC Gilson usando MeCN al 30-60% en TFA al 0,1% como eluyente. Rendimiento: 15,8 mg (24%); aceite de color pardo. MS (ESI+) para C₂₁H₁₆N₂O₄S *m/z* 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 134

trifluoroacetato de {[5-etoxi-1-(1-naftilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina

Se añadió NaOH (7 mg, 0,29 mmol) a una solución de 1-(5-etoxi-1H-indol-4-il)-N,N'-dimetilmetanamina (28 mg, 0,128 mmol; Intermedio 88) en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 10 min antes de añadir cloruro de 1-naftalensulfonyl (44 mg, 0,192 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h antes de dividir la mezcla entre agua (2 ml) y DCM (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por HPLC Gilson usando MeCN al 30-60% en TFA al 0,1% como eluyente. Rendimiento: 25,3 mg (38%); aceite de color pardo. MS (ESI+) para C₂₃H₂₄N₂O₃S *m/z* 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 135

50 trifluoroacetato de {[5-etoxi-1-(2-naftilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina

5 Se añadió NaH (7 mg, 0,29 mmol) a una solución de 1-(5-etoxi-1H-indol-4-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (28 mg, 0,128 mmol; intermedio 88) en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 10 min antes de añadir cloruro de 2-naftalenesulfonilo (44 mg, 0,192 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h antes de dividir la mezcla entre agua (2 ml) y DCM (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por HPLC Gilson usando MeCN al 30-60%, en TFA al 0,1% como eluyente. Rendimiento: 13,8 mg (21%); aceite de color pardo. MS (ESI+) para $C_{23}H_{24}N_2O_3S$ m/z 409 (M+H)-.

Ejemplo 136

trifluoroacetato de ({1-[(2-clorofenil)sulfonil]-5-etoxi-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina

10 Se añadió NaH (7 mg, 0,29 mmol) a una solución de 1-(5-etoxi-1H-indol-4-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (28 mg, 0,128 mmol; Intermedio 88) en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 10 min antes de añadir cloruro de 2-clorobenceno-1-sulfonilo (41 mg, 0,192 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h antes de dividir la mezcla entre agua (2 ml) y DCM (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por HPLC Gilson usando MeCN al 30-60% en TFA al 0,1% como eluyente. Rendimiento: 28,5 mg (44%); aceite de color pardo. MS (ESI+) para $C_{19}H_{21}ClN_2O_3S$ m/z 393 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 137

trifluoroacetato de ({1-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-5-etoxi-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina

20 Se añadió NaH (7 mg, 0,29 mmol) a una solución de 1-(5-etoxi-1H-indol-4-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (28 mg, 0,128 mmol; Intermedio 88) en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó a n durante 10 min antes de añadir cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo (43 mg, 0,192 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h antes de dividir la mezcla entre agua (2 ml) y DCM (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por HPLC Gilson usando MeCN al 30-60%, en TFA al 0,1% como eluyente. Rendimiento: 17,8 mg (27%); aceite de color pardo. MS (ESI+) para $C_{20}H_{23}ClN_2O_3S$ m/z 407 (M+H)-.

Intermedio 89

trifluoroacetato de [(5-metoxi-1H-indol-4-il)metil]dimetilamina

25 Se calentó trifluoroacetato de {[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina (127 mg, 0,278 mmol) a reflujo en EtOH (2 ml) y NaOH 1 M (2 ml) durante 3 h. La mezcla se extrajo con DCM. El producto se purificó por HPLC Gilson usando MECN al 20-40%, en TFA al 0,1%. Rendimiento: 54,6 mg (62%); aceite incoloro.

Ejemplo 138

trifluoroacetato de ({5-metoxi-1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-4-il}metil)-dimetilamina

30 Se añadió NaH (4 mg, 0,160 mmol, 95%) a una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (17 mg, 0,053 mmol, sal TFA; Intermedio 89) en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min antes de añadir cloruro de 2-metoxi-5-metilbencenosulfonilo (18 mg, 0,080 mmol). Después de 1 h, la reacción se interrumpió con unas gotas de TFA, se diluyó con MeOH y se filtró. La mezcla se purificó por HPLC Waters usando MECN al 15-60%, en TFA al 0,1%. Rendimiento: 2,4 mg (9%); aceite de color pardo. MS (ESI+) para $C_{20}H_{24}N_2O_4S$ m/z 389 (M+H)-.

35 Ejemplo 139

trifluoroacetato de ({1-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina

40 Se añadió NaH (4 mg, 0,160 mmol, 95%) a una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (17 mg, 0,053 mmol, sal TFA; Intermedio 77) en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min antes de añadir cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (20 mg, 0,080 mmol). Después de 1 h, la reacción se interrumpió con unas gotas de TFA, se diluyó con MeOH y se filtró. La mezcla se purificó por HPLC Waters usando MeCN al 15-60% en TFA al 0,1%. Rendimiento: 7,7 mg (28%); aceite de color pardo. MS (ESI+) para $C_{18}H_{18}Cl_2N_2O_3S$ m/z 413 (M+H)+.

Ejemplo 140

bis(trifluoroacetato) de [(5-etoxi-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil)dimetilamina

45 Se añadió NaH (5 mg, 0,21 mmol) a una solución de 1-(5-etoxi-1H-indol-4-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (14 mg, 0,064 mmol; Intermedio 88) en DMF (0,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 10 min antes de añadir cloruro de 8-quinolinasulfonilo (22 mg, 0,096 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h antes de dividir la mezcla entre agua (2 ml) y DCM (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por HPLC Gilson usando MeCN al 30-60% en TFA al 0,1% como eluyente. Rendimiento: 5,7 mg (17%); aceite de color pardo. MS (ESI+) para $C_{22}H_{23}N_3O_3S$ m/z 410 (M+H)⁺.

Ejemplo 141

trifluoroacetato de {[5-etoxi-1-([5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-2-tienil)]sulfonil}-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina

5 Se añadió NaH (5 mg, 0,21 mmol) a una solución de 1-(5-etoxi-1H-indol-4-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (14 mg, 0,064 mmol; Intermedio 88) en DMF (0,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 10 min antes de añadir cloruro de 5-(1-metil-3-fluorometil)-1H-pirazol-5-il)tiofeno-2-sulfonilo (32 mg, 0,096 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h antes de dividir la mezcla entre agua (2 ml) y DCM (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por HPLC Waters usando MeCN al 15-60%, en TFA al 0,1% como eluyente. Rendimiento: 4,4 mg (11%); aceite de color pardo. MS (ESI+) para $C_{22}H_{23}F_3N_4O_3S_2$ m/z 513 (M+H)-.

10 Ejemplo 142

trifluoroacetato de ([1-([2,5-diclorofenil)sulfonil]-5-etoxi-1H-indol-4-il]metil)dimetilamina

15 Se añadió NaH (5 mg, 0,21 mmol) a una solución de 1-(5-etoxi-1H-indol-4-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (14 mg, 0,064 mmol; Intermedio 88) en DMF (0,5 ml) y la mezcla se agitó a n durante 10 min antes de añadir 2,5-diclorobencenosulfonilo (23,5 mg, 0,096 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 20 min antes de inactivar la mezcla con unas gotas de TFA, se diluyó con MeOH y se filtró. La mezcla se purificó por HPLC Waters usando MeCN al 15-60% en TFA al 0,1% en agua. Rendimiento: 11,3 mg (33%); aceite de color pardo. MS (ESI+) para $C_{19}H_{20}Cl_2N_2O_3S$ m/z 427 (M+H)⁺.

Ejemplo 143

trifluoroacetato de ([5-etoxi-1-([2,4,6-triclorofenil)sulfonil]-1H-indol-4-il]metil)dimetilamina

20 Se añadió NaH (5 mg, 0,21 mmol) a una solución de 1-(5-etoxi-1H-indol-4-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (14 mg, 0,064 mmol; Intermedio 88) en DMF (0,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 10 min antes de añadir cloruro de 2,4,6-triclorobencenosulfonilo (26,9 mg, 0,096 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 20 min antes de inactivar la mezcla con unas gotas de TFA, se diluyó con MeOH y se filtró. La mezcla se purificó por HPLC Waters usando MeCN al 15-60% en TFA al 0,1% en agua. Rendimiento: 8,4 mg (23%); aceite de color pardo. MS (ESI+) para $C_{19}H_{19}Cl_3N_2O_3S$ m/z 461 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 144

trifluoroacetato de 1-[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-*N*-metilmetanamina

30 Se añadió metilamina 2 M en MeOH (0,1 ml, 0,2 mmol) a una solución de 5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído (10 mg, 0,032 mmol; Intermedio 75) en THF (1 ml) y se agitó durante 10 minutos a ta antes de añadir triacetoxiborohidruro sódico (10 mg, 0,048 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y se añadió NaBH₄ (2 mg, 0,053 mmol). La mezcla se agitó durante 40 minutos, se añadió 1 gota de agua y la mezcla se purificó HPLC preparativa usando una columna ACE C8 5 μ m (21,2 x 100 mm). Se usaron agua que contenía TFA al 0,1% y acetonitrilo como fases móviles a un caudal de 20 ml/min con tiempos de gradiente de 11,5 min. Rendimiento: 5,1 mg (36%). Aceite incoloro. MS (ESI+) para $C_{17}H_{18}N_2O_3S$ m/z 331 (M+H)-.

35 Intermedio 90

1-([2-Metoxi-5-metilfenil)sulfonil]-1H-indolo-4-carbaldehído

40 A una suspensión de hidruro sódico (165 mg, 6,9 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió indolo-4-carboxaldehído (500 mg, 3,4 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min y después se añadió el cloruro de 2-metoxi-5-metil-bencenosulfonilo (1140 mg, 5,2 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La evaporación dio 1,2 g. MS (ESI+) para $C_{17}H_{15}NO_4S$ m/z 330 (M+H)-.

Ejemplo 145

trifluoroacetato de ([1-([2-metoxi-5-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-4-il]metil)metilamina

45 El Intermedio 90 (50 mg, 0,2 mmol) se disolvió en DCE (2 ml) y se añadió metilamina 2 M en THF (152 μ l, 0,3 mmol). La solución se agitó durante 10 min y después se añadió triacetoxiborohidruro (64 mg, 0,3 mmol). Después de 3 h, el material de partida desapareció, se formó el producto deseado, así como el dímero m/z 659.

La mezcla de reacción se evaporó. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La fase de EtOAc contenía el dímero y sólo una pequeña cantidad del monómero. La fase de agua se hizo alcalina con NaOH 1 M y se extrajo con EtOAc. La fase de EtOAc se evaporó y se purificó por HPLC prep. de fase inversa. Se obtuvieron 11,6 mg. MS (ESI+) m/z 345 (M+H)⁺

Intermedio 91

5-Hidroxi-4-fluoro-2-nitrotolueno

5 Se disolvieron 25 g (198,2 mmol, 1 equiv.) de 2-fluoro-5-metilfenol en mezcla de 53,5 ml de ácido acético y 7,9 ml de ácido sulfúrico concentrado y se agitó a 0 °C. A esta mezcla se le añadió una solución de 13,7 g (198,2 mmol, 1 equiv.) de NaNO₂ en 40 ml de agua durante un periodo de 2 horas. La suspensión de color pardo se agitó durante 1 hora y se vertió en una gran cantidad de hielo-agua. El compuesto nitroso se retiró por filtración y se secó parcialmente. Después, se añadió en porciones a una solución agitada de 17,8 ml de ácido nítrico al 70% y 53,5 ml de agua y se mantuvo a 40-50 °C hasta que cesó el desprendimiento de gas, y la suspensión cambió de color a amarillo claro. La suspensión se vertió en una gran cantidad de hielo-agua, el precipitado de color amarillento se retiró por filtración y se secó al vacío. El compuesto se purificó sobre una columna de gel de sílice usando MeOH al 1%/CH₂Cl₂ como eluyente para dar 24,0 g (140,2 mmol) de 5-hidroxi-4-fluoro-2-nitrotolueno en forma de un sólido de color amarillento (rendimiento de un 71%). El compuesto puede purificarse adicionalmente por recristalización a partir de CH₂Cl₂/iso-hexano o tolueno. MS (ESI-) para C₇H₆FNO₃ *m/z* 170 (M-H)-.

Intermedio 92

5-Benciloxi-4-fluoro-2-nitrotolueno

15 Se disolvieron 22,0 g (128,6 mmol, 1 equiv.) del Intermedio en 250 ml de acetonitrilo seco y a la solución se le añadieron 35,5 g (257,2 mmol, 2 equiv.) de K₂CO₃. A esta suspensión se le añadieron gota a gota 16,8 ml (141,4 mmol, 1,1 equiv.) de bromuro de bencilo y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂/agua. Las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color parduzco-amarillo. El material se recristalizó en éter dietílico caliente para producir 29,5 g (112,9 mmol) de cristales de color amarillo claro (rendimiento de un 88%).

Intermedio 93

5-Benciloxi-6-fluoroindol

25 Una suspensión de 10,55 g (40,4 mmol, 1 equiv.) del Intermedio 92 en 13,5 ml (64,6 mmol, 1,6 equiv.) de bis-dimetilamino-*t*-butoximetano se agitó a 90 °C durante una noche. El sólido de color rojo-naranja resultante se secó al vacío y se disolvió de nuevo en 250 ml de una mezcla 1/10 de etanol/dioxano y se añadió ~1 g de níquel Raney. El compuesto se hidrogenó usando gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. El catalizador se retiró por filtración sobre celite y los disolventes se evaporaron para dar el indol en bruto en forma de un aceite de color pardo. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂ como eluyente para producir 2,2 g (9,1 mmol) en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento de un 23%). El compuesto puede purificarse adicionalmente por recristalización en CH₂Cl₂/iso-hexano. MS (ESI+) para C₁₅H₁₂FNO *m/z* 242 (M+H)-.

Intermedio 94

N-Bencenosulfonil-5-benciloxi-6-fluoroindol

35 A la solución agitada de 2,0 g (8,29 mmol; 1 equiv.) del Intermedio 93 en 30 ml de DMF seca se le añadieron 0,35 g (8,70 mmol, 1,05 equiv.) de NaH (al 60% en aceite mineral) a 0 °C y la solución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de esto, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadieron gota a gota 1,17 ml (9,12 mmol, 1,1 equiv.) de cloruro de bencenosulfonilo. La mezcla de reacción se mantuvo a 4 °C durante una noche, después se añadió una gota de metanol y el disolvente se retiró al vacío. El indol en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ y se vertió en NaHCO₃ saturado. Las fases se separaron, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el Intermedio 94 en forma de un aceite de color amarillo. El compuesto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂ como eluyente para dar 2,88 g (7,54 mmol) en forma de un aceite de color amarillo claro, que solidificó después de un periodo de reposo (rendimiento de un 91%). MS (ESI+) para C₂₁H₁₆FNO₃S *m/z* 382 (M+H)-.

45 Intermedio 95

6-Fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol

50 A una solución de 2,5 g (6,55 mmol) del Intermedio 94 en 100 ml de etanol se le añadieron 0,25 g de Pd al 10%/C. La suspensión se hidrogenó a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración sobre celite y los disolventes se retiraron. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice usando MeOH al 0,5%/CH₂Cl₂ como eluyente para dar 1,79 g (6,16 mmol) de producto final en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de un 94%). MS (ESI+) para C₁₄H₁₀FNO₃S *m/z* 292 (M+H)⁺.

Ejemplo 146

trifluoroacetato de 4-[(dimetilamino)metil]-6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol

Se calentaron paraformaldehído (48,7 mg, 1,620 mmol) y dimetilamina 2 M en MeOH (0,85 ml, 1,70 mmol) hasta que se obtuvo una solución transparente. Ésta se añadió a una suspensión de 6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol (236 mg, 0,810 mmol; Intermedio 95) en EtOH (4 ml) y la mezcla se calentó en un horno microondas a 90 °C durante 10 min. El disolvente se evaporó. Rendimiento: 277 mg; sólido de color blanco. Se purificaron 25 mg del material por HPLC Waters usando MeCN al 20-60% en TFA al 0,1%. Rendimiento: 28,4 mg (73%, dos etapas); aceite incoloro. MS (ESI+) para C₁₇H₁₇FN₂O₃S *m/z* 349 (M+H)⁺.

Ejemplo 147

1-[6-Fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina

Se añadió dimetil acetal *N,N*-dimetilformamida (0,964 ml, 7,233 mmol) a una solución de 4-[(dimetilamino)metil]-6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol (252 mg, 0,723 mmol; Ejemplo 146) en DMF (8 ml) y la mezcla se dividió en dos tubos y se calentó en un horno microondas a 180 °C durante 180 s. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC Gilson usando MeCN al 30-70% en tampón de bicarbonato de amonio 50 nM como eluyente (Xterra). Rendimiento: 101,7 mg (39%); sólido de color blanco. MS (ESI+) para C₁₈H₁₉FN₂O₃S *m/z* 363 (M+H)⁻.

Ejemplo de Referencia 148

6-Fluoro-1-(fenilsulfonil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-5-ol

Se calentaron paraformaldehído (20,6 mg, 0,686 mmol) y pirrolidina (0,057 ml, 0,686 mmol) en EtOH (1 ml) hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución se añadió a 6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol (100 mg, 0,343 mmol; Intermedio 95) en EtOH (1 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 10 min. El disolvente se evaporó. Rendimiento: 137 mg y aprox. un 20% de material se purificó por HPLC Gilson usando MeCN al 15-45% en tampón de hidrogenocarbonato de amonio 50 nM. Rendimiento: 21 mg (82%); sólido de color blanco. MS (ESI+) para C₁₉H₁₉FN₂O₃S *m/z* 375 (M+H)⁺.

Ejemplo de Referencia 149

trifluoroacetato de 6-fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol

Se calentaron paraformaldehído (20,6 mg, 0,686 mmol) y pirrolidina (0,057 ml, 0,686 mmol) en EtOH (1 ml) hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución se añadió a 6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol (100 mg, 0,343 mmol; Intermedio 95) en EtOH (1 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 10 min. El disolvente se evaporó. Rendimiento: 137 mg y aprox. un 20% de material se purificó por HPLC Gilson usando MeCN al 15-45% en tampón de hidrogenocarbonato de amonio 50 nM. Rendimiento: 21 mg (82%); sólido de color blanco. Se añadieron DMF (2,5 ml) y DMF-DMA (500 µl) a un 80% del material en bruto anterior, y la mezcla se calentó a 180 °C en un horno microondas durante 180 s. LC-MS: 1:2 de mp:prod. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC Waters usando MeCN al 15-60% en TFA al 0,1%. Rendimiento: 28 mg (26%); aceite de color pardo. MS (ESI+) para C₂₀H₂₁FN₂O₃S *m/z* 389 (M+H)⁺.

Ejemplo 150

trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol

Se calentaron paraformaldehído (20,6 mg, 0,686 mmol) y azetidina (0,041 ml, 0,686 mmol) en EtOH (1 ml) hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución se añadió a 6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol (100 mg, 0,343 mmol; Intermedio 95) en EtOH (1 ml) y la mezcla se calentó en un horno microondas a 90 °C durante 10 min. El disolvente se evaporó y un 20% de material se purificó por HPLC Waters usando MeCN al 20-60% en 0,1%. Rendimiento: 16,5 mg (51%); aceite de color pardo. MS (ESI+) para C₁₈H₁₇FN₂O₃S *m/z* 361 (M+H)⁺.

Ejemplo 151

trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-6-fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol

Se calentaron paraformaldehído (20,6 mg, 0,686 mmol) y azetidina (0,041 ml, 0,686 mmol) en EtOH (1 ml) hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución se añadió a 6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol (100 mg, 0,343 mmol; Intermedio 95) en EtOH (1 ml) y la mezcla se calentó en un horno microondas a 90 °C durante 10 min. El disolvente se evaporó y un 20% de material se purificó por HPLC Waters usando MeCN al 20-60% en TFA al 0,1%. Rendimiento: 16,5 mg (51%); aceite de color pardo. Un 80% del material en bruto anterior se disolvió en DMF (2,5 ml) y se añadió DMF-DMA (500 µl). La mezcla se calentó a 180 °C durante 180 s. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC Waters usando MeCN al 20-60% en TFA al 0,1%. Rendimiento: 21,1 mg; aceite de color pardo. MS (ESI+) para C₁₉H₁₉FN₂O₃S *m/z* 375 (M+H)⁺.

Ejemplo 152

4-[[Etil(metil)amino]metil]-6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol

5 Se calentaron paraformaldehído (20,6 mg, 0,686 mmol) y *N*-etilmetilamina (0,059 ml, 0,686 mmol) en EtOH (1 ml) hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución se añadió a 6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol (100 mg, 0,343 mmol; Intermedio 95) en EtOH (1 ml) y la mezcla se calentó en un horno microondas a 90 °C durante 10 min. El disolvente se evaporó y un 20% de material se purificó por HPLC Gilson usando MeCN al 15-45% en un tampón de hidrogenocarbonato de amonio 50 nM. Rendimiento: 13 mg; sólido de color blanco. MS (ESI+) para C₁₈H₁₉FN₂O₃S *m/z* 363 (M+H)⁺.

Ejemplo 153

trifluoroacetato de *N*-{[6-fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}-*N*-metiletanamina

10 Se calentaron paraformaldehído (20,6 mg, 0,686 mmol) y *N*-etilmetilamina (0,059 ml, 0,686 mmol) en EtOH (1 ml) hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución se añadió 6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol (100 mg, 0,343 mmol; Intermedio 95) en EtOH (1 ml) y la mezcla se calentó en un horno microondas a 90 °C durante 10 min. El disolvente se evaporó y un 20% de material se purificó por HPLC Gilson usando MeCN al 15-45% en un tampón de hidrogenocarbonato de amonio 50 nM. Rendimiento: 13 mg; sólido de color blanco.

15 Se disolvió un 80% del material en bruto anterior en DMF (2,5 ml) y DMF-DMA (500 µl). La mezcla se calentó a 180 °C durante 180 s. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC Waters usando MeCN al 20-60% en TFA al 0,1% dos veces. Rendimiento: 2,8 mg; aceite de color pardo. MS (ESI+) para C₁₉H₂₁FN₂O₃S *m/z* 377 (M+H)⁺.

Trifluoroacetato de *N*-{[6-fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}-*N*-metiletanamina

Intermedio 96

6-Fluoro-5-hidroxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído

20 Una solución de 6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol (200 mg, 687 µmol; Intermedio 95) en MeOH (2,14 ml) con NaOH 2 M (860 µl) y formaldehído (2 ml de una solución al 37% en peso en H₂O, 26,8 mmol) y se calentó en un optimizador Emrys (PM) a 120 °C durante 5 min. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se recogió con H₂O y HCl 1 M (pH 1), se extrajo con EtOAc (3 x), se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró al vacío para producir un jarabe de color parduzco (265 mg), que se usó directamente en la etapa de oxidación. Una solución de 6-fluoro-4-(hidroximetil)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol en bruto (858 µmol) en CH₂Cl₂MeOH (4,5+0,1 ml) se trató con MnO₂ (1,12 g, 12,9 mmol) y se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de SiO₂ y se lavó con CH₂Cl₂ (40 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (72 mg). Este material se usó directamente en las siguientes etapas.

Ejemplo 154

30 **trifluoroacetato de 6-fluoro-4-[(metilamino)metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol**

35 Se mezclaron 6-fluoro-5-hidroxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído en bruto (25 mg, 78,3 µmol, Intermedio 96), metilamina (49 µl de una sol. 8 M en EtOH, 392 µmol) y triacetoxiborohidruro sódico (66,4 mg, 313 µmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) y se agitaron a ta durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se recogió con MeOH y se purificó por HPLC prep./UV (Sistema A, MeCN al 5-35%, TFA al 0,1%) para producir el compuesto del título en forma de un vidrio de color pardo (4,3 mg, 12%). MS (ESI+) para C₁₆H₁₆FN₂O₃S *m/z* 335 (M+H)⁺.

Ejemplo 155

trifluoroacetato de {[6-fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil} metilamina

40 Se suspendió 6-fluoro-5-hidroxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído en bruto (40,1 mg, 126 µmol; Intermedio 96) en acetona (3,5 ml) y se trató con K₂CO₃ (34,7 mg, 251 µmol) y MeI (15,6 µl, 251 µmol) y se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 65 °C durante 1 h 45 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con CH₂Cl₂ lavado con H₂O, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró al vacío para dar un sólido vítreo de color amarillo intenso (41,4 mg), que se usó directamente en la aminación reductora. Se mezclaron 6-fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído en bruto (41,4 mg, 124 µmol), metilamina (78,6 µl de una sol. 8 M en EtOH, 629 µmol) y triacetoxiborohidruro sódico (66,5 mg, 314 µmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) y se agitó a ta durante 18,5 h. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se recogió con MeOH y se purificó por HPLC prep./UV (Sistema A, MeCN al 9-39%, TFA al 0,1%) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (26,1 mg, 45%). MS (ESI+) para C₁₇H₁₈FN₂O₃S *m/z* 349 (M+H)⁺.

Intermedio 97

1-(5-Metoxi-1H-indol-4-il)-*N,N*-dimetilmetanamina

50 A 5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina (1,50 g, 4,36 mmol) disuelto en EtOH (100 ml) se le añadió NaOH 2 M (40 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se

concentró a presión reducida y el residuo se lavó con DCM. La capa orgánica se recogió, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El compuesto del título (830 mg, 93%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI+) para C₁₂H₁₆N₂O *m/z* 205 (M+H)⁻.

Ejemplo 156

5 **1-{5-Metoxi-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1H-indol-4-il}-N,N'-dimetilmetanamina**

A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (15 mg, 0,07 mmol; Intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió 4-metoxibenceno-1-sulfonilo (23 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación usando HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (2 mg, 6%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para C₁₉H₂₂N₂O₄S *m/z* 375 (M+H)⁻.

Ejemplo 157

15 **1-{1-[(3-Clorofenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina**

A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (15 mg, 0,07 mmol; Intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió cloruro de 3-cloro-benceno-1-sulfonilo (23 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación usando HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (3 mg, 10%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para C₁₈H₁₉ClN₂O₃S *m/z* 379 (M+H)⁻.

20 Ejemplo 158

25 **1-{1-[(2,5-Difluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina**

A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (15 mg, 0,07 mmol; Intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió 2,5-difluorobencenosulfonilo (23 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (3 mg, 10%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para C₁₈H₁₈F₂N₂O₃S *m/z* 381 (M+H)⁻.

Ejemplo 159

30 **1-(1-{[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-5-metoxi-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina**

A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (15 mg, 0,07 mmol; intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se le añadió cloruro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)bencenosulfonilo (29 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (3 mg, 8%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para C₁₉H₁₈F₄N₂O₃S *m/z* 431 (M+H)⁻.

Ejemplo 160

35 **1-{5-Metoxi-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina**

A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (15 mg, 0,07 mmol; Intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió cloruro de 8-quinolinesulfonilo (25 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (3 mg, 11%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para C₂₁H₂₁N₃O₃S *m/z* 396 (M+H)⁺.

Ejemplo 161

45 **1-{1-[(2-Clorofenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina**

A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (15 5 mg, 0,07 mmol; Intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió cloruro de 2-clorobenceno-1-sulfonilo (23 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (5 mg, 17%) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI+) para C₁₈H₁₉ClN₂O₃S *m/z* 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 162

1-{1-[(2-Cloro-6-metilfenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina

5 A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (15 mg, 0,07 mmol; Intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió cloruro de 2-cloro-5-metilbenceno-1-sulfonilo (25 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (7 mg, 24%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para $C_{19}H_{21}ClN_2O_3S$ m/z 394 (M+H)⁺.

Ejemplo 163

10 1-{1-[(3-Cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina

15 A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (15 mg, 0,07 mmol; Intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió cloruro de 3-cloro-4-fluorobenceno-1-sulfonilo (25 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (4 mg, 14%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para $C_{18}H_{18}ClFN_2O_3S$ m/z 397 (M+H)⁺.

Ejemplo 164

1-{5-Metoxi-1-[(2-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina

20 A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (15 mg, 0,07 mmol; Intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió cloruro de 2-metilbenceno-1-sulfonilo (21 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (7 mg, 28%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para $C_{19}H_{22}N_2O_3S$ m/z 359 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 165

2-{4-[(Dimetilamino)metil]-5-metoxi-1H-indol-1-il}sulfonil)benzonitrilo

30 A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (15 mg, 0,07 mmol; Intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió cloruro de 2-cianobencenosulfonilo (22 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (6 mg, 22%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para $C_{19}H_{19}N_3O_3S$ m/z 370 (M+H)⁺.

Ejemplo 166

1-{1-[(2,6-Difluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina

35 A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (15 mg, 0,07 mmol; Intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo (23 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (6 mg, 24%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para $C_{18}H_{18}F_2N_2O_3S$ m/z 381 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 167

1-{1-[(1,2-Dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina

45 A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (15 mg, 0,07 mmol; Intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió cloruro de 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonilo (21 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (4 mg, 14%) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI+) para $C_{17}H_{22}N_4O_3S$ m/z 386 (M+H)⁺.

Ejemplo 168

50 1-{5-Metoxi-1-[(5-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina

5 A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (15 mg, 0,07 mmol; Intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió cloruro de 5-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonilo (27 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (8 mg, 27%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para $C_{21}H_{22}N_2O_3S_2$ m/z 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 169

1-{5-Metoxi-1-[(2-metoxi-4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-4-il}-*N,N*-dimetilmetanamina

10 A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (15 mg, 0,07 mmol; Intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió cloruro 2-metoxi-4-metilbencenosulfonilo (24 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (5 mg, 17%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para $C_{20}H_{24}N_2O_4S$ m/z 389 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 170

1-{1-[(2,4-Diclorofenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-*N,N*-dimetilmetanamina

20 A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (15 mg, 0,07 mmol; Intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (27 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (5 mg, 17%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI-) para $C_{18}H_{18}Cl_2N_2O_3S$ m/z 414 (M+H)-.

Ejemplo 171

1-{1-[(5-Bromo-2-metoxifenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-*N,N*-dimetilmetanamina

25 A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (15 mg, 0,07 mmol; Intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió cloruro de 5-bromo-2-metoxibencenosulfonilo (31 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (9 mg, 27%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para $C_{19}H_{21}BrN_2O_4S$ m/z 454 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 172

1-[1-(2,1,3-Benzotiadiazol-4-ilsulfonil)-5-metoxi-1H-indol-4-il]-*N,N*-dimetilmetanamina

35 A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (15 mg, 0,07 mmol; Intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió cloruro de 2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonilo (26 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (3 mg, 11%) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI+) para $C_{18}H_{18}N_4O_3S_2$ m/z 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 173

40 **1-[1-(3,4-Dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilsulfonil)-5-metoxi-1H-indol-4-il]-*N,N*-dimetilmetano**

45 A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (15 mg, 0,07 mmol; Intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió cloruro de 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-sulfonilo (27 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (5 mg, 17%) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI+) para $C_{21}H_{24}N_2O_5S$ m/z 417 (M+H)⁺.

Ejemplo 174

1-{1-[(2,5-Dimetoxifenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-*N,N*-dimetilmetanamina

50 A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (15 mg, 0,07 mmol; Intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió cloruro de 2,5-dimetoxibencenosulfonilo (26 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una

noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (5 mg, 17%) en forma de un sólido de color beige. MS (ESI+) para $C_{20}H_{24}N_2O_5S$ m/z 405 (M+N)⁺.

Ejemplo 175

5 **1-(5-Metoxi-1-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina**

A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (15 mg, 0,07 mmol; Intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió cloruro de 2-(trifluorometil)bencenosulfonilo (27 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (5 mg, 17%) en forma de un sólido incoloro. MS (ESI+) para $C_{19}H_{19}F_3N_2O_3S$ m/z 413 (M+H)⁻.

Ejemplo 176

15 **1-(5-Metoxi-1-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonyl]-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina**

A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (15 mg, 0,07 mmol; Intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió cloruro de 4-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (29 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (6 mg, 21%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para $C_{19}H_{19}F_3N_2O_4S$ m/z 429 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 177

25 **3-({4-[(Dimetilamino)metil]-5-metoxi-1H-indol-1-il}sulfonyl)benzotrilo**

A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (1 mg, 0,07 mmol; Intermedio 97) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (4 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y se añadió cloruro de 3-cianobencenosulfonilo (22 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (4 mg, 13%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para $C_{19}H_{19}N_3O_3S$ m/z 370 (M+H)⁺.

Ejemplo 178

30 **1-[5-Metoxi-1-(piridin-3-ilsulfonyl)-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina**

A una solución de 1-(5-metoxi-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (30 mg, 0,15 mmol; Intermedio 97) y hidrocloreto de piridin-3-sulfonilo (43 mg, 0,20 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió NaOH 5 M (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla orgánica se recogió y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa/UV (Sistema B) proporcionó el producto del título (2 mg, 4%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ m/z 346 (M+H)⁺.

35 Intermedio 98

40 **1-[1-(Fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]etanol**

Una solución de indolo-4-carboxaldehído (1,00 g, 6,89 mmol) en DMF (60 ml) en una atmósfera de N_2 se trató con NaH (95%: 20,7 mmol, 496 mg) a ta durante 15 min. Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (972 μ l, 7,58 mmol) y la agitación continuó durante 1 min, se enfrió a 0 °C y se inactivó con H_2O . La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x), la fase org. combinada se lavó con H_2O (3 x) y salmuera y se secó (Na_2SO_4). Conc. al vacío dio un pegamento de color naranja (1,79 g), que se usó directamente en la adición de Grignard.

La solución de 1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-4-carbaldehído en bruto en THF (60 ml) se trató con MeMgBr (9,84 ml de una solución 1,4 M en Tolueno/THF, 13,78 mmol) a ta durante 20 min, después de lo cual se añadieron 9,84 ml más (2 equiv.) de reactivo de Grignard y la agitación continuó durante 5 min más.

45 La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl sat., se extrajo con EtOAc (3 x), la fase org. combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró al vacío para dar un pegamento de color amarillo-parduzco (2,21 g). El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH = 100:1) para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo/naranja (1,687 g, 81% durante 2 etapas). MS (ESI+) para $C_{16}H_{15}NO_3S$ m/z 284 (M-OH)⁻.

Intermedio 99

4-(1-Yodoetil)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol

5 A una solución de PPh₃ (457 mg, 1,74 mmol) en CH₂Cl₂ (7,5 ml) a ta se le añadió I₂ (442 mg, 1,74 mmol; Intermedio 99) y se agitó durante 5 min, después de lo cual se añadió una solución de 1-[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etanol (500 mg, 1,66 mmol; Intermedio 98) en CH₂Cl₂ (7,5 ml) y la agitación continuó durante 3,5 h a ta. La mezcla de reacción se lavó con Na₂S₂O₃ (para retirar el exceso de I₂), se secó (Na₂SO₄), el disolvente se retiró al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂ = 100%) para dar un sólido de color amarillo/parduzco (235,5 mg) que se usó directamente en las siguientes etapas.

Ejemplo 179

10 Metil{1-[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina

Una solución de 4-(1-yodoetil)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (50 mg, 122 μmol; Intermedio 99) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se trató con MeNH₂ (153 μl de una solución 8 M en EtOH, 1,22 mmol) a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo obtenido se recogió con MeOH/THF y se purificó por HPLC prep. (Sistema B, MeCN al 22-52%, NH₄HCO₃ 50 mM) para producir el compuesto del título en forma de un sólido ceroso de color blanco (13,2 mg, 12% en dos etapas). MS (ESI+) para C₁₇H₁₈N₂O₂S *m/z* 284 (M-NHMe)-, 315 (M+H)-.

Ejemplo 180

trifluoroacetato de {1-[1(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina

20 Una solución de 4-(1-yodoetil)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (50 mg, 122 μmol; Intermedio 99) en DMF (1,5 ml) se trató con sal ftalimida potásica (113 mg, 610 μmol) a ta durante 6 h. Se añadió hidrazina monohidrato (296 μl, 6,10 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 75 °C y la agitación continuó durante 1 h. La mezcla en bruto se recogió con H₂O, se extrajo con EtOAc (3 x), la fase org. combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo obtenido se recogió con THF y se purificó por HPLC prep. (Sistema A. MeCN al 5-35%, TFA al 0,1%) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (15,1 mg, 10% en dos etapas). MS (ESI+) para C₁₆H₁₆N₂O₂S *m/z* 284 (M-NH₂)⁺.

25 Ejemplo 181

Dimetil{1-[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina

30 Una solución de 4-(1-yodoetil)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (40 mg, 97,3 μmol; Intermedio 99) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se trató con Me₂NH (174 μl de una solución 5,6 M en EtOH, 973 μmol) a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo obtenido se recogió con MeOH/THF y se purificó por HPLC prep. (Sistema B, MeCN al 30-60%, NH₄HCO₃ 50 mM) para producir el compuesto del título en forma de un sólido ceroso de color blanco (10,6 mg, 11% en dos etapas). MS (ESI+) para C₁₈H₂₀N₂O₂S *m/z* 329 (M+H)-.

Ejemplo 182

trifluoroacetato de 4-(azetidín-1-ilmetil)-2,3-dicloro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol

35 El hidrocloreto de 4-(azetidín-1-ilmetil)-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (250 mg, 0,64 mmol; Ejemplo 112) se convirtió en su base libre por extracción entre CHCl₃/NaOH 1 M. La base libre se disolvió en THF seco (4 ml), se añadió NCS, 425 mg, (3,2 mmol) y la solución transparente se agitó a 40 °C durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y el aceite resultante se recogió entre NaOH 0,1 M/CHCl₃. La fase orgánica seca (MgSO₄) se evaporó a presión reducida y el aceite de color pardo resultante se purificó por HPLC preparativa (ACE C8 5 mm. agua que contenía TFA al 0,1%-CH₃CN) para dar 33 mg (9,6%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro junto con 64 mg (20%) del producto 3-clorado. MS (ESI+) para C₁₉H₁₈Cl₂N₂O₃SMS *m/z* 425 (M+H)⁺.

Ejemplo 183

hidrocloreto de {1-[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina{1-[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina

45 Se disolvió 4-(bromometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (30 mg, 0,09 mmol; Intermedio 2) en DMF (2 ml) y se añadió ftalimida potásica (5 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante una noche. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La fase de EtOAc se evaporó. Al residuo se le añadieron etanol (3 ml) y hidrazina hidrato (235 μl). La mezcla se agitó a 78 °C durante 30 min. Se añadió agua, y la suspensión se extrajo con EtOAc. La fase de acetato de etilo se evaporó y se añadieron 100 μl de HCl (1 M) en éter dietílico. Se formó un sólido. El éter dietílico se evaporó en el sólido, y el sólido se lavó con EtOAc. Se obtuvieron 19,3 mg del producto en forma de la sal HCl. MS (ESI+) *m/z* 270 (M+H-NH₃)⁻.

50

Intermedio 100

5-(Benciloxi)-6-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol

5 A 5-benciloxi-6-metoxiindol (5,0 g, 20 mmol), cloruro de bencenosulfonilo (5,2 g, 30 mmol) y hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (2,0 g, 6 mmol) se le añadieron DCM (200 ml) y NaOH 4 M (50 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La capa orgánica se recogió, y la fase acuosa se lavó con DCM (2 x 30 ml). Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml). El secado (MgSO₄), la filtración y la evaporación proporcionaron un aceite de color pardo. El producto precipitó al añadir éter dietílico. La recristalización en MeOH proporcionó el compuesto del título con un rendimiento de un 84% (6,55 g) en forma de cristales de color amarillo claro. MS (ESI+) para C₂₂H₁₉NO₄S *m/z* 394 (M+H)⁻.

10 Intermedio 101

6-Metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol

A 5-(benciloxi)-6-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (6,6 g, 17 mmol; Intermedio 100) y Pd/C (2 g, 30% en peso) se le añadieron EtOH (30 ml), ciclohexeno (9 ml) y HCl (9 ml). La mezcla de reacción se calentó a 150° C durante 5 min usando calentamiento por microondas.

15 El Pd/C se retiró por filtración y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo (5 g) en forma de una goma de color negro. El producto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS (ESI+) para C₁₅H₁₃NO₄S *m/z* 304 (M+H)⁺.

Ejemplo 184

4-[(Dimetilamino)metil]-6-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol

20 Se calentaron paraformaldehído (28 mg, 0,932 mmol) y Me₂NH 2 M en MeOH (0,47 ml, 0,932 mmol) hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución se añadió a 6-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol (61 mg, 0,201 mmol; Intermedio 101) en EtOH (1,5 ml) y la mezcla se calentó en un horno microondas a 80 °C durante 10 min. Una pequeña parte se purificó por HPLC Gilson usando MeCN al 25-55% en hidrogenocarbonato de amonio 50 nM como eluyente. Rendimiento: 3,8 mg; sólido de color blanco. MS (ESI+) para C₁₈H₂₀N₂O₄S *m/z* 361 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 185

1-[5,6-Dimetoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina

30 Se disolvió 4-[(dimetilamino)metil]-6-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol (60 mg, 0,166 mmol; Ejemplo 184) en DMF (2 ml) y se añadió DMF-DMA (300 µl). La mezcla se calentó en un horno microondas a 180 °C durante 180 s. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC Gilson usando MeCN al 30-60% en tampón de hidrogenocarbonato de amonio 50 nM como eluyente. Rendimiento: 13,2 mg (21%); aceite de color pardo. MS (ESI+) para C₁₉H₂₂N₂O₄S *m/z* 375 (M+H)⁺.

Ejemplo 186

trifluoroacetato de {[3-cloro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina

35 Se disolvió {[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina (80,0 mg, 0,23 mmol; Ejemplo 108) en THF seco (4 ml) y se añadió NCS (93,4 mg, 0,7 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando MeOH al 2,5% en diclorometano a MeOH al 5% en diclorometano con NEt₃ al 1% como eluyente y después por HPLC preparativa en una columna ACE C8 5 µm (21,2 x 100 mm). Se usaron agua que contenía TFA al 0,1% y acetonitrilo como fases móviles a un caudal de 20 ml/min con tiempos de gradiente de 11,5 min para dar el compuesto del título. Rendimiento: 7 mg (6%). Aceite de color amarillo claro. MS (ESI-) para C₁₈H₁₉ClN₂O₃S *m/z* 379 (M+H)⁺.

40 Intermedio 102

{[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

45 Se disolvió {[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}metilamina (0,627 g, 1,9 mmol; Ejemplo 144) en diclorometano (25 ml) y se añadió boc-anhídrido (0,62 g, 2,8 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto en bruto se purificó a través de un lecho de sílice usando MeOH al 5% en diclorometano como eluyente. Rendimiento 0,628 g (78%). Sólido de color blanco. MS (ESI+) para C₂₂H₂₆N₂O₅S *m/z* 375 (M+H)⁺.

Ejemplo 187

trifluoroacetato de {[3-cloro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}metilamina

Se disolvió [(5-metoxi-1H-indol-4-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (30,0 mg, 0,103 mmol; Intermedio 102) en THF (2 ml) y se añadió NCS (25,0 mg, 0,19 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. Este intermedio clorado en bruto (33,0 mg, 0,10 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se añadió NaH (10,1 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos antes de añadir cloruro de bencenosulfonilo (35,9 mg, 0,20 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos y se diluyó con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y se evaporó. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa con una columna ACE C8 5 µm (21,2 x 100 mm). Se usaron agua que contenía TFA al 0,1% y acetonitrilo como fases móviles a un caudal de 20 ml/min con tiempos de gradiente de 11,5 min. Rendimiento: 1,2 mg (2,5%). Goma de color oscuro. MS (ESI+) para C₁₇H₁₇ClN₂O₃S 364,0648 *m/z* 365 (M+H)-.

Ejemplo 188

trifluoroacetato de {[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}amina

Se añadió acetato de amonio (0,146 g, 1,90 mmol) a una solución de 5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído (30 mg, 0,095 mmol; Intermedio 75) en MeOH (3 ml) y se agitó durante 20 minutos a 50 °C antes de añadir NaCNBH₃ (6 mg, 0,095 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h, se inactivó con 3 gotas de agua y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando MeOH al 1% a MeOH al 2,5% en diclorometano con NEt₃ al 1% como eluyente, y después se purificó usando HPLC preparativa con una columna ACE C8 5 µm (21,2 x 100 mm). Se usaron agua que contenía TFA al 0,1% y acetonitrilo como fases móviles a un caudal de 20 ml/min con tiempos de gradiente de 11,5 min para dar el compuesto del título. Rendimiento: 4,6 mg (15%). Sólido de color blanco. Pureza de HPLC 99%. MS (ESI+) para C₁₆H₁₆N₂O₃S 316,0882 (M-16)- *m/z* 300.

Intermedio 103

6-Fluoro-4-(1-hidroxietil)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol

Una solución de 6-fluoro-5-hidroxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indolo-4-carbaldehído en bruto (86,4 mg, 271 µmol; Intermedio 96) en THF (3 ml) se trató con MeMgBr (774 µl de una solución 1,4 M en Tolueno/THF, 4 equiv.) a ta y se agitó durante 30 min. Después de 30 min, se añadieron 2 equiv. más, y después de 45 min, se añadieron 4 equiv. más de una solución de Grignard, y la agitación continuó durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl sat., se extrajo con EtOAc (3 x), la fase org. combinada se lavó con salmuera, se secó y el disolvente se retiró al vacío para dar un sólido de color amarillo-parduzco (95,6 mg). Este material se purificó por HPLC prep. (MeCN al 15-45%/NH₄HCO₃ 50 mM) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (31,8 mg, 11% durante 3 etapas). MS (ESI+) para C₁₆H₁₄FNO₄S *m/z* 318 (M-OH)⁺, 358 (M+Na)⁺.

Intermedio 104

6-Fluoro-4-(1-yodoetil)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol

A una solución de PPh₃ (24,6 mg, 93,9 µmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) a ta se le añadió I₂ (23,8 mg, 93,9 µmol) y se agitó durante 5 min, después de lo cual se añadió una solución de 6-fluoro-4-(1-hidroxietil)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol (30,0 mg, 89,5 µmol; Intermedio 103) en CH₂Cl₂ (1 ml) y la agitación continuó durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto obtenido se usó directamente en las etapas de aminación posteriores.

Ejemplo 189

trifluoroacetato de 6-fluoro-4-[1-(metilamino)etil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol

Una solución de 6-fluoro-4-(1-yodoetil)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol en bruto (aprox. 44,5 µmol; Intermedio 104) en CH₂Cl₂ (1 ml) se trató con MeNH₂ (111 µl de una solución 8 M en EtOH, 888 µmol) a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo obtenido se recogió con MeOH y se purificó por HPLC prep. (MeCN al 6-36%, TFA al 0,1%) para producir el compuesto del título en forma de un sólido ceroso de color blanco (7,1 mg, 34% en dos etapas). MS (ESI+) para C₁₇H₁₇FN₂O₃S *m/z* 349 (M+H)⁺.

Ejemplo 190

4-[1-(Dimetilamino)etil]-6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol

Una solución de 6-fluoro-4-(1-yodoetil)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol en bruto (aprox. 44,5 µmol; Intermedio 104) en CH₂Cl₂ (1 ml) se trató con Me₂NH (159 µl de una solución 5,6 M en EtOH, 890 µmol) a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo obtenido se recogió con MeOH y se purificó por HPLC prep. (MeCN al 25-55%, NH₄HCO₃ 50 mM) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (10,0 mg, 62% en dos etapas). MS (ESI+) para C₁₈H₁₉FN₂O₃S *m/z* 363 (M+H)-.

Intermedio 105

1-[6-Fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]etanol

Se suspendió 6-fluoro-5-hidroxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-4-carbaldehído en bruto (85 mg, 266 μmol ; Intermedio 96) en acetona (5 ml), se trató con K_2CO_3 (73,6 mg, 532 μmol) y MeI (49,7 μl , 798 μmol) y se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 65 °C durante 1 h 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con H_2O , se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró al vacío para dar 6-fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-4-carbaldehído en forma de un sólido vítreo de color amarillo intenso (72,3 mg), puro al 65% de acuerdo con el análisis por LC/MS, que se usó directamente en la adición de Grignard posterior.

Una solución de 6-fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-4-carbaldehído en bruto (72,3 mg, 217 μmol) en THF (2 ml) se trató con MeMgBr (310 μl de una solución 1,4 M en Tolueno/THF, 2 equiv.) a ta y se agitó durante 20 min (conversión al 50%). Después de 20 min, se añadieron 2 equiv. más de una solución de Grignard y la agitación continuó durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl sat., se extrajo con EtOAc (3 x), las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, y el disolvente se retiró al vacío para dar una espuma de color amarillo-parduzco (81,9 mg), pura al 56% de acuerdo con el análisis por LC/MS. Este material se purificó por HPLC prep. (MeCN al 25-55%/NH₄HCO₃ 50 mM) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (26,5 mg, 9% durante 4 etapas). MS (ESI+) para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}_4\text{S}$ m/z 332 (M-OH)⁺.

Intermedio 106

6-Fluoro-4-(1-yodoetil)-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol

A una solución de PPh_3 (20,9 mg, 79,6 μmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) a ta se añadió I_2 (20,2 mg, 79,6 μmol) y se agitó durante 5 min, después de lo cual se añadió una solución de 1-[6-fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]etanol (26,5 mg, 75,8 μmol ; Intermedio 105) en CH_2Cl_2 (1 ml) y la agitación continuó durante 4,5 h a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto obtenido se usó directamente en las etapas de aminación posteriores.

Ejemplo 191

{1-[6-Fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]etil}metilamina trifluoroacetato

Una solución de 6-fluoro-4-(1-yodoetil)-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol en bruto (aprox. 37,9 μmol ; Intermedio 106) en CH_2Cl_2 (1 ml) se trató con MeNH_2 (95 μl de una solución 8 M en EtOH, 758 μmol) a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo obtenido se recogió con MeOH y se purificó por HPLC prep. (MeCN al 13-43%, TFA al 0,1%) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo-pardo (9,4 mg, 52% en dos etapas). MS (ESI+) para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ m/z 363 (M+H)⁺.

Ejemplo 192

{1-[6-Fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]etil}dimetilamina trifluoroacetato

Una solución de 6-fluoro-4-(1-yodoetil)-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol en bruto (aprox. 37,9 μmol ; Intermedio 106) en CH_2Cl_2 (1 ml) se trató con Me_2NH (135 μl de una solución 5,6 M en EtOH, 758 μmol) a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo obtenido se recogió con MeOH y se purificó por HPLC prep. (MeCN al 12-42%, TFA al 0,1%) para producir el compuesto del título en forma de un sólido ceroso de color blanco (9,5 mg, 51% en dos etapas). MS (ESI+) para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ m/z 377 (M+H)⁺.

Ensayos biológicos

La capacidad de un compuesto de acuerdo con la invención para unirse a un receptor 5-HT₆, y para ser farmacéuticamente útil, se puede determinar usando los ensayos *in vitro* e *in vivo* conocidos en la técnica.

(a) *Ensayo de unión al receptor 5-HT₆.*

Se llevó a cabo un experimento de afinidad para el receptor 5-HT₆ humano en células HEK293 transfectadas con el receptor 5-HT₆ usando el [³H]-LSD como ligando marcado de acuerdo con el método general descrito por Boess F.G. et al. *Neuropharmacology* 36(4/5) 713-720, 1997.

45 Materiales

Cultivo celular

La línea celular HEK-293 transfectada con el receptor 5-HT₆ humano se cultivó en medio de Eagle modificado por Dulbecco que contiene 5% de suero bovino fetal dializado, (Gibco BRL 10106-169), piruvato sódico 0,5 mM y 400 $\mu\text{g/ml}$ de Geneticina (G-418) (Gibco BRL-10131-019). Se hicieron pasajes de las células 1:10, dos veces por semana.

Agentes químicos

El radioligando [³H] LSD 60-240 Ci/mmol, obtenido de Amersham Pharmacia Biotech, (Buckinghamshire, Inglaterra) estaba en etanol y almacenado a -20 °C. Los compuestos se disolvieron en DMSO al 100% y se diluyeron con tampón de unión.

5 Desechables

Los compuestos se diluyeron en placas Costar de polipropileno de 96 pocillos con fondo en V (Corning Inc. Costar, NY, Estados Unidos). Las muestras se incubaron en Optiplacas Packard (Packard Instruments B.V., Groningen, Países Bajos). La cantidad total de radioligando añadido se midió en placas Barex de 24 pocillos Packard (Packard Instruments B.V., Groningen, Países Bajos) en presencia de fluido de centelleo MicroscintTM 20 (Packard Bioscience, Meriden, CT, Estados Unidos).

Tampón

El tampón de unión consistía en HEPES 20 mM, NaCl 150 mM, MgCl₂ 10 mM y EDTA 1 mM, pH 7,4.

ProcedimientosPreparación de la membrana

15 Las células se dejaron crecer hasta una confluencia aproximada del 90% en placas de cultivo de 24,5 x 24,5 mm. El medio se aspiró y, tras enjuagarlo con PBS enfriado con hielo, las células se rascaron usando 25 ml de tampón Tris (Tris-HCl 50 mM, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, pH 7,4) y un rascador de cristales. Las células después se rompieron con un homogeneizador Polytron, y la materia en forma de partículas restante se eliminó por centrifugación a baja
20 velocidad, a 1000x g durante 5 min. Finalmente, las membranas se recogieron por centrifugación a alta velocidad (20 000x g), se suspendieron en tampón de unión, y se congelaron en alícuotas a -70 °C.

Unión a radioligandos

Las membranas celulares congeladas se descongelaron, inmediatamente se rehomogeneizaron con un homogeneizador Polytron y se unieron a perlas SPA con aglutinina de germen de trigo (Amersham Life Sciences, Cardiff, Inglaterra) durante 30 min agitando continuamente los tubos. Después de la unión, las perlas se centrifugaron durante 10 min a
25 1000 g, y posteriormente se suspendieron en 20 ml de tampón de unión por placa de 96 pocillos. La reacción de unión se inició entonces por adición del radioligando y los compuestos de ensayo a la suspensión de perlas-membrana. A continuación de la incubación a temperatura ambiente, las placas de ensayo se sometieron a recuento por centelleo.

Se siguió el método original de SPA con la excepción de que las membranas se prepararon a partir de células HEK293 que expresaban el receptor humano 5-HT₆ en vez de a partir de células HeLa (Dihn DM, Zaworski PG, Gill GS, Schlachter SK, Lawson CF, Smith MW. Validation of human 5-HT₆ receptors expressed in HeLa cell membranes: saturation binding studies, pharmacological profiles of standard CNS agents and SPA development. (The Upjohn Company Technical Report 7295-95-064 1995; 27 de diciembre). La unión específica del [³H]-LSD fue saturable, mientras que las uniones no específicas se incrementaron linealmente con la concentración del radioligando que se añadió. El [³H]-LSD se une con alta afinidad a los receptores 5-HT₆. El valor de K_d se estimó en
35 2,6 ± 0,2 nM basándose en cuatro experimentos por separado.

La unión total a 3 nM del [³H]-LSD, la concentración usada del radioligando en los experimentos de competición, fue típicamente de 6000 dpm, y la unión específica mayor de 70%. La 5-HT produjo una inhibición dependiente de la concentración de la unión al [³H]-LSD con un valor de la media total de K_i de 236 nM cuando se ensayó frente a dos preparaciones de membrana distintas. La variabilidad entre los ensayos de los tres experimentos mostró un valor de CV de 10% con una media de los valores de K_i de 173 nM (SD 30) y un coeficiente de Hill de 0,94 (SD 0,09). La variación intraensayo fue de 3% (n=4). Todos los ligandos no marcados desplazaron la unión específica de [³H]-LSD de una manera dependiente de la concentración, aunque a potencias diferentes. El orden jerárquico de afinidad para el receptor 5-HT₆ de los compuestos de referencia fue metiotepina (K_i 2 nM) > mianserina (190 nM) ≈ 5-HT (236 nM) > metisergida (482 nM) > mesulergina (1970 nM).

45 Determinación de proteínas

Las concentraciones de proteínas se determinaron según el ensayo de proteínas BioRad (Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 1976; 72:248-54). Como patrón se usó albúmina de suero bovino.

Recuento por centelleo

50 La radiactividad se determinó en un contador de centelleo Packard TopCountTM (Packard Instruments, Meriden, CT, Estados Unidos) con una eficacia de recuento de aproximadamente 20%. La eficacia del recuento se determinó en grupos separados de experimentos.

Experimentos de saturación

5 En los experimentos de saturación se usaron al menos 6 concentraciones duplicadas de radioligandos (0,1 a 20 nM de [³H]-LSD). La unión específica se calculó como la diferencia entre la unión total y la unión no específica, que se determinó como la unión del radioligando en presencia de lisurida 5 μM. La B_{max} y la constante de disociación, K_d, se determinaron a partir del análisis de regresión no lineal con la ecuación 1. L_u es la concentración de radioligando no unido, e y es la cantidad unida.

Ecuación 1

$$y = \frac{E_{max} \cdot L_u}{L_u + K_d}$$

Experimentos de competición

10 Las uniones totales y no específicas del radioligando se definieron en ocho réplicas de cada una. Las muestras que contenían el compuesto de ensayo se procesaron por duplicado a 11 concentraciones. Las incubaciones se realizaron a temperatura ambiente durante 3 horas. El valor de CI₅₀, es decir la concentración del compuesto de ensayo que inhibía el 50% de las uniones específicas del radioligando, se determinó con el análisis de regresión no lineal y el valor de K_i se calculó usando la ecuación 2 [Cheng Y.C. Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973].

15 Ecuación 2

L = concentración del radioligando

K_d= Afinidad del radioligando

$$K_i = \frac{CI_{50}}{1 + L/K_d}$$

(b) Ensayo de actividad intrínseca del 5-HT₆

20 Los antagonistas del receptor 5-HT₆ humano se caracterizaron midiendo la inhibición de 5-HT que inducía el aumento de AMPc en las células HEK 293 que expresaban el receptor 5-HT₆ humano. (Véase Boess et al. (1997) Neuropharmacology 36: 713-720). En resumen, las células HEK 293/5-HT₆ se sembraron en placas de 96 pocillos recubiertas con polilisina, con una densidad de 25.000/pocillo y se dejaron crecer en DMEM (Medio de Eagle Modificado por Dulbecco) (sin rojo fenol) que contenía 5% de suero bovino fetal dializado, durante 48 h a 37 °C en una incubadora con 5% de CO₂. Luego el suero se aspiró y se reemplazó por 0,1 ml de medio de ensayo (Solución Salina Equilibrada de Hank que contiene HEPES 20 mM, isobutilmetilxantina 1,5 mM y 1 mg/ml de albúmina sérica bovina). Tras la adición de las sustancias de ensayo, se disolvieron 50 μl en el medio de ensayo, y las células se incubaron durante 10 min a 37 °C en una incubadora con 5% de CO₂. El medio se aspiró de nuevo y el contenido de AMPc se determinó usando un kit de AMPc radiactivo (Amersham Pharmacia Biotech, BIOTRAK RPA559). La potencia de los antagonistas se cuantificó determinando la concentración que causaba el 50% de inhibición de 5-HT (a [5-HT] = 8 veces la CE₅₀) y que provocaba el aumento de AMPc, usando la fórmula CI_{50,corr}=CI₅₀/(1+[5-HT]/CE₅₀).

25

30

35 Los compuestos de acuerdo con la invención tienen una afinidad selectiva por los receptores 5-HT₆ humanos con unos valores de K_i y de CI_{50,corr} entre 0,5 nM y 5 μM o muestran un % de inhibición de [³H]-LSD ≥ 20% a 50 nM y son antagonistas, agonistas o agonistas parciales para el receptor 5-HT₆ humano. Los compuestos muestran una buena selectividad para los receptores humanos 5-HT_{1a}, 5-HT_{1b}, 5-HT_{2a}, 5-HT_{2b}, y 5-HT_{2c}.

TABLA 2

Afinidad de unión (K_i) por el receptor 5-HT₆.

Ejemplo	K _i (nM)
1	1,8
47	3,3
87	0,9

TABLA 3

Potencia de los antagonistas en el receptor h5-HT₆

Ejemplo	Ki (nM)
1	6
15*	403
21	96
42	59
48*	436
69*	96
77	66
82	17
87	0,6
91	63
95*	106
96	216
103	19

Los ejemplos marcados con "*" son solo como referencia

(c) *Ensayo in vivo de reducción de la ingesta de comida*

- 5 Para una revisión sobre la serotonina y la ingesta de comida, véase Blundell, J.E. y Halford, J.C.G. (1998) Serotonin and Appetite Regulation. Implications for the Pharmacological Treatment of Obesity. CNS Drugs 9:473-495.

Se seleccionó el ratón (ob/ob) obeso como modelo animal principal para la investigación ya que este ratón mutante consume grandes cantidades de comida dando como resultado una alta relación entre la señal y las interferencias. Para corroborar adicionalmente y comparar los datos de eficacia, también se estudió el efecto de los compuestos sobre el consumo de comida en el ratón de tipo silvestre (C57BL/6J). Se registró la cantidad de comida consumida durante 15 horas de infusión de los compuestos.

10 En todos los estudios se utilizaron ratones macho (C57BL/6JBom-Lep^{ob} obeso y el tipo silvestre C57BL/6JBom delgado; Bomholtsgaard, Dinamarca) de 8-9 semanas con un peso corporal medio de 50 g (los obesos) y 25 g (los delgados). Los animales se alojaron individualmente en jaulas a 23±1 °C, con el 40-60% de humedad y tenían libre acceso al agua y al pienso estándar de laboratorio. Se seleccionó un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 h apagando las luces a las 5 p.m. Los animales se prepararon al menos una semana antes de empezar el estudio.

15 Los compuestos de ensayo se disolvieron en disolventes apropiados para cada compuesto específico, tales como ciclodextrina, ciclodextrina/ácido metano sulfónico, polietilenglicol/ácido metano sulfónico, solución salina. Las soluciones se prepararon inmediatamente antes de cada estudio. Se usaron dosis de 30, 50 y 100 mg.kg⁻¹.día⁻¹. La pureza de los compuestos de ensayo es de grado analítico.

20 Los animales se pesaron al comienzo del estudio y se distribuyeron al azar basándose en el peso corporal. Se utilizaron minibombas osmóticas Alzet (Modelo 2001D; a una tasa de infusión de 8 µl/h) y se cargaron en esencia como recomienda el manual de información técnica de Alzet (Alza Scientific Products, 1997; Theeuwes, F. and Yam, S.I. Ann. Biomed. Eng. 4(4), 343-353, 1976). Se utilizó la infusión subcutánea continua de 24 horas de duración. Las minibombas se llenaron o bien con diferentes concentraciones de los compuestos de ensayo disueltos en un vehículo o bien con solución de vehículo solo y mantenidos en vehículo precalentado a 37 °C (aprox. 1 h). Las minibombas se implantaron por vía subcutánea en la parte trasera de la región del cuello bajo anestesia de acción corta (metofano/enflurano). Este procedimiento quirúrgico dura aproximadamente 5 min.

25 El peso de la comida granulada se tomó a las 5 p.m. y a las 8 p.m. durante los dos días antes (línea base) y un día después de la implantación de las minibombas osmóticas. El pesaje se llevó a cabo con una báscula asistida por ordenador Mettler Toledo PR 5002. Se realizaron correcciones para el vertido ocasional. Al final del estudio, los

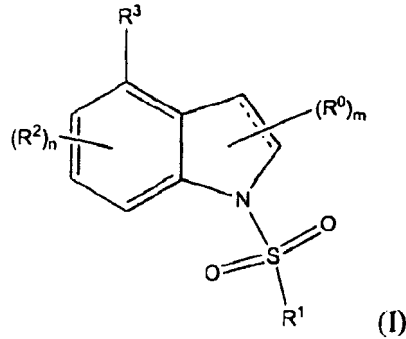
animales se sacrificaron por dislocación del cuello y se recogieron muestras de la sangre del tronco para posteriores análisis de las concentraciones del fármaco en el plasma.

5 Las proteínas de la muestra de plasma se precipitaron con metanol, se centrifugaron y el sobrenadante se transfirió a viales de HPLC y se inyectaron en el sistema de cromatografía líquida/espectrometría de masas. El espectrómetro de masas se seleccionó en modo de electronebulización de ion positivo y monitorización de reacción múltiple. Se usó un análisis de regresión lineal de los patrones forzados a través del origen para calcular las concentraciones de las muestras desconocidas.

10 Se midió el consumo de comida durante 15 horas en los tres días consecutivos y se obtuvo el porcentaje de los valores del nivel basal para cada animal desde el día anterior y posterior del tratamiento. Los valores se expresaron como medias \pm SD y \pm SEM a partir de los grupos de dosis de 8 animales. La evaluación estadística se llevó a cabo por el ANOVA de Kruskal-Wallis de una vía, usando los valores basales en porcentaje. Si se alcanzaba el significado estadístico al nivel de $p < 0,05$, se llevaba a cabo el ensayo U de Mann-Whitney para la comprobación estadística entre los grupos de control y de tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



en la que:

5 representa un enlace sencillo o un doble enlace;

n es 0, 1, 2 ó 3;

m es 0, 1 ó 2;

cada R⁰ se selecciona independientemente entre:

- (a) hidrógeno,
- 10 (b) halógeno,
- (c) alquilo C₁₋₆,
- (d) cicloalquilo C₃₋₇,
- (e) hidroxí-alquilo C₁₋₄,
- (f) -COOR⁶,
- 15 (g) -CONR⁵R⁵,
- (h) -CO-R⁸,
- (i) -CN,
- (j) arilo, y
- (k) heteroarilo,

20 en la que cualquier residuo heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido independientemente en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre:

- (a) halógeno,
- (b) alquilo C₁₋₄,
- (c) alquiltio C₁₋₄,
- 25 (d) alcoxi C₁₋₄,
- (e) -CF₃,
- (t) -CN, y
- (g) hidroximetilo;

R¹ es un grupo seleccionado entre:

- 30 (a) alquilo C₁₋₆,

- (b) -cicloalquilo C₃₋₇,
 (c) -alquenilo C₃₋₆,
 (d) arilo,
 (e) aril-alquenilo C₂₋₆,
 5 (f) aril-alquilo C₁₋₆,
 (g) heteroarilo,
 (h) heteroaril-alquenilo C₂₋₆, y
 (i) heteroaril-alquilo C₁₋₆,
- en la que cualquier residuo heteroarilo o arilo, solo o como parte de otro grupo, está opcionalmente sustituido
 10 independientemente en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre:
- (a) halógeno,
 (b) alquilo C₁₋₆,
 (c) fluoro-alquilo C₁₋₆,
 (d) cicloalquilo C₃₋₇,
 15 (e) alquenilo C₂₋₆,
 (f) fluoro-alquenilo C₂₋₆,
 (g) etinilo,
 (h) hidroxil-alquilo C₁₋₄,
 (i) hidroxil,
 20 (j) -alcoxi C₁₋₆,
 (k) fluoro-alcoxi C₁₋₆,
 (l) -SCF₃,
 (m) -SCF₂H,
 (n) -SO₂NR⁵R⁵,
 25 (o) -S(O)_eR⁸, en la que e es 0, 1, 2 ó 3,
 (p) -CN,
 (q) -NR⁵R⁵,
 (r) -NHSO₂R⁸,
 (s) -NR^bCOR⁸,
 30 (t) -NO₂,
 (u) -CONR⁵R⁵,
 (v) -C(=O)R⁸,
 (w) -COOH,
 (x) -alcoxicarbonilo C₁₋₆,
 35 (y) -cicloalcoxi C₃₋₇
- (z) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, -alquilo C₁₋₄, -alquiltio C₁₋₄, -alcoxi C₁₋₄,
 ciano o trifluorometilo,

(aa) fenoxi, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, -alquilo C₁₋₄, -alquiltio C₁₋₄, -alcoxi C₁₋₄, ciano o trifluorometilo,

(ab) benciloxi, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, -alquilo C₁₋₄, -alquiltio C₁₋₄, -alcoxi C₁₋₄, ciano o trifluorometilo,

5 (ac) benzoílo, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁₋₄, -alquiltio C₁₋₄, -alcoxi C₁₋₄, ciano o trifluorometilo; o

(ad) heteroarilo, opcionalmente sustituido con trifluorometilo y metilo;

cada R² se selecciona independientemente entre:

(a) hidrógeno

10 (b) halógeno,

(c) -alquilo C₁₋₆,

(d) fluoro-alquilo C₁₋₆,

(e) cicloalquilo C₃₋₇,

(f) alquenilo C₂₋₆,

15 (g) fluoro-alquenilo C₂₋₆,

(h) etinilo,

(i) hidroxialquilo C₁₋₄,

(j) hidroxialquilo,

(k) -alcoxi C₁₋₆,

20 (l) fluoro-alcoxi C₁₋₆,

(m) -cicloalcoxi C₃₋₇,

(n) fluoro-cicloalcoxi C₃₋₇,

(o) -SCF₃,

(p) -SCF₂H,

25 (q) -SO₂NR⁵R⁵,

(r) -S(O)_eR⁸, en la que e es 0, 1, 2 ó 3,

(s) -CN,

(t) -NR⁵R⁵,

(u) -NHSO₂R⁸,

30 (v) -NR⁶COR⁸,

(w) -NO₂,

(x) -CONR⁵R⁵,

(y) -OCONR⁵R⁵,

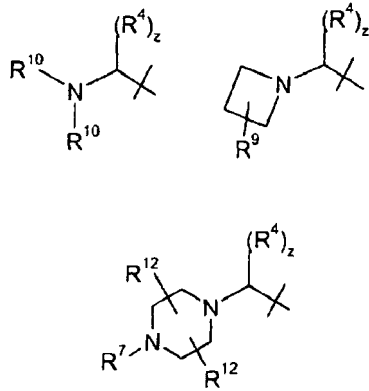
(z) -C(=O)R⁸,

35 (aa) -COOH,

(ab) -alcoxicarbonilo C₁₋₆, y

(ac) -OR¹¹;

R³ es un grupo seleccionado entre:



en las que

z es 2; y

- 5 i) ambos R^4 son hidrógeno; o
ii) uno de R^4 es hidrógeno, y el otro es

- (a) -alquilo C_{1-4} ,
(b) fluoro-alquilo C_{1-4} ,
(c) hidroxialquilo C_{1-4} , y

- 10 (d) ciano; o

iii) ambos R^4 son metilo;

cada R^5 se selecciona independientemente entre:

- (a) hidrógeno,
(b) -alquilo C_{1-6} ,
15 (c) fluoro-alquilo C_{1-6} ,
(d) heteroaril-alquilo C_{1-2} ,
(e) -cicloalquilo C_{3-7} , o

dos grupos R^5 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico;

cada R^6 se selecciona independientemente entre:

- 20 (a) hidrógeno,
(b) -alquilo C_{1-4} , y
(b) fluoro-alquilo C_{2-4} ,
(c) hidroxialquilo C_{1-3} ;

R^7 se selecciona entre:

- 25 (a) hidrógeno,
(b) -alquilo C_{1-4} ,
(b) fluoro-alquilo C_{2-4} ,
(c) 2-cianoetilo,
(d) hidroxialquilo C_{2-4} ,

- (e) -alquenilo C₃₋₄,
- (f) -alquinilo C₃₋₄,
- (g) -cicloalquilo C₃₋₇,
- (h) cicloalquil C₃₋₄-alquilo C₁₋₄,
- (i) -alcoxi C₁₋₄-alquilo C₂₋₄, y

5

cada R⁸ se selecciona independientemente entre:

- (a) -alquilo C₁₋₆,
- (a) fluoro-alquilo C₁₋₆,
- (b) cicloalquilo C₃₋₇,
- (c) arilo, y
- (d) heteroarilo,

10

donde cualquier residuo heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido independientemente en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre:

- (a) halógeno,
- (b) -alquilo C₁₋₄,
- (c) -alquiltio C₁₋₄,
- (d) -alcoxi C₁₋₄,
- (e) -CF₃,
- (f) -OCF₃,
- (g) -CN, y
- (h) hidroximetilo;

15

20

R⁹ se selecciona entre:

- (a) hidrógeno,
- (b) flúor, con la condición de que dicho flúor no esté unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo
- (c) -alquilo C₁₋₄,
- (d) -NR⁶R⁶, con la condición de que dicho grupo -NR⁶R⁶ no esté unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo,
- (e) hidroxí, con la condición de que dicho grupo hidroxí no esté unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo, y
- (f) hidroxí-alquilo C₁₋₄;


25

30

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre:

- (a) hidrógeno,
- (b) hidroxí-alquilo C₂₋₄,
- (c) -alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₄,
- (d) ciclopropilo,
- (e) ciclobutilo,
- (f) bencilo, y

35

(g) -alquilo C₁₋₄, con la condición de que cuando ambos R¹⁰ representen etilo, entonces  represente un doble enlace;

R¹¹ se selecciona entre

(a) -CH₂CN

5 (b) bencilo;

cada R¹² se selecciona independientemente entre:

(a) hidrógeno,

(b) -alquilo C₁₋₄,

(b) fluoro-alquilo C₁₋₄, y

10 (c) hidroxialquilo C₁₋₃, y

(d) -alcoxicarbonilo C₁₋₆; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea *N*-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-indolo-4-metanamina.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

15  representa un enlace sencillo o un doble enlace;

n es 1;

m es 1;

R⁰ es un grupo seleccionado entre:

(a) hidrógeno,

20 (b) -alquilo C₁₋₆,

(c) -cicloalquilo C₃₋₇

(d) hidroxialquilo C₁₋₄

(e) -COOR⁶; y

(f) -CONR⁵R⁵

25 (g) -CO-R⁸

(h) -CN

(i) arilo, y

(j) heteroarilo,

30 en el que cuando R⁰ es o incluye un residuo heteroarilo o arilo, cada residuo heteroarilo o arilo puede estar opcionalmente sustituido en una o más posiciones (por ejemplo, 1-5,1-4,1-3,1-2 ó 1) con un sustituyente seleccionado independientemente entre:

(a) halógeno,

(b) -alquilo C₁₋₄,

(c) -alquiltio C₁₋₄,

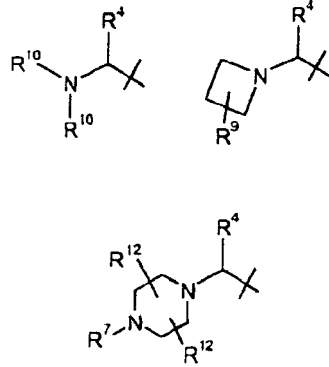
35 (d) -alcoxi C₁₋₄,

(e) -CF₃,


(f) -CN, y

(g) hidroximetilo; y

R³ es un grupo seleccionado entre



5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

 representa un doble enlace;

R⁰ es un grupo seleccionado entre:

- (a) hidrógeno,
- (b) -alquilo C₁₋₆,
- 10 (c) -cicloalquilo C₃₋₇
- (d) hidroxialquilo C₁₋₄
- (e) -CO-R⁸
- (f) -CN
- (g) arilo, y
- 15 (h) heteroarilo,

donde cualquier residuo heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido independientemente en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre:

- (a) halógeno,
- (b) -alquilo C₁₋₄,
- 20 (c) -alquiltio C₁₋₄,
- (d) -alcoxi C₁₋₄,
- (e) -CF₃,
- (f) -CN, y
- (g) hidroximetilo;

25 R¹ es un grupo seleccionado entre:

- (a) arilo,
- (b) heteroarilo,

en el que cualquier residuo heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido independientemente en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre:

- 30 (a) halógeno,

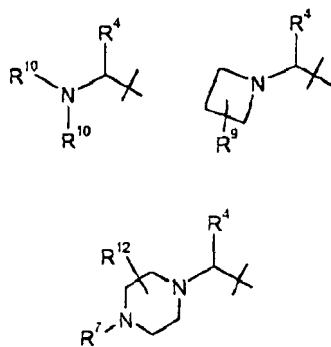
- (b) -alquilo C₁₋₆,
- (c) fluoro-alquilo C₁₋₆,
- (d) cicloalquilo C₃₋₇,
- (e) alqueno C₂₋₆,
- 5 (f) fluoro-alqueno C₂₋₆,
- (g) etinilo,
- (h) hidroxialquilo C₁₋₄,
- (i) hidroxilo,
- (j) -alcoxi C₁₋₆,
- 10 (k) fluoro-alcoxi C₁₋₆,
- (l) -SCF₃,
- (m) -SCF₂H,
- (n) -SO₂NR⁵R⁵,
- (o) -S(O)_eR⁸, en la que e es 0, 1 ó 2,
- 15 (p) -CN,
- (q) -NR⁵R⁵,
- (r) -NHSO₂R⁸,
- (s) -NR⁶COR⁸,
- (t) -NO₂,
- 20 (u) -CONR⁵R⁵, y
- (v) -C(=O)R⁸,

R² es un grupo seleccionado entre:

- (a) hidrógeno,
- (b) halógeno,
- 25 (c) -alquilo C₁₋₆,
- (d) cicloalquilo C₃₋₇,
- (e) hidroxialquilo C₁₋₄,
- (f) hidroxilo,
- (g) -alcoxi C₁₋₆,
- 30 (h) -SCF₃,
- (i) -SCF₂H,
- (j) -SO₂NR⁵R⁵,
- (k) -S(O)_eR⁸, en la que e es 0, 1, 2 ó 3,
- (l) -CN,
- 35 (m) -NR⁵R⁵,
- (n) -NHSO₂R⁸,
- (o) -NR⁶COR⁸,

- (p) $-\text{CONR}^5\text{R}^5$,
- (q) $-\text{OCONR}^5\text{R}^5$,
- (r) $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, y
- (s) $-\text{OR}^{11}$;

5 R^3 es un grupo seleccionado entre:



;

R^4 es un grupo seleccionado entre:

- (a) hidrógeno,
- 10 (b) -alquilo C_{1-4} , y
- (c) hidroxialquilo C_{1-4} ;

cada R^5 se selecciona independientemente entre:

- (a) hidrógeno, y
- (b) -alquilo C_{1-3} ,
- 15 o dos grupos R^5 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico;

cada R^6 se selecciona independientemente entre:

- (a) hidrógeno,
- (b) metilo, y
- (c) etilo;

20 R^7 se selecciona entre:

- (a) hidrógeno,
- (b) -alquilo C_{1-4} ,
- (c) 2-cianoetilo,
- (d) 2-hidroxietilo,
- 25 (e) -alqueno C_{3-4} ,
- (f) -cicloalquilo C_{3-7} ,
- (h) cicloalquil C_{3-4} -alquilo C_{1-4} , y
- (i) alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{2-4} ;

cada R^8 se selecciona independientemente entre:

- 30 (a) -alquilo C_{1-3} ,

- (b) cicloalquilo C₃₋₇,
- (c) arilo, y
- (d) heteroarilo,

5 en el que cualquier residuo heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido independientemente en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre:

- (a) flúor,
- (b) cloro,
- (c) bromo,
- (d) -alquilo C₁₋₄,
- 10 (e) -alquiltio C₁₋₄,
- (f) -alcoxi C₁₋₄,
- (g) -CF₃,
- (h) -CN, y
- (i) hidroximetilo;

15 R⁹ se selecciona entre:

- (a) hidrógeno,
- (b) -alquilo C₁₋₄,
- (c) -NR⁶R⁶, con la condición de que dicho grupo -NR⁶R⁶ no esté unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo,
- 20 (d) hidroxil, con la condición de que dicho grupo hidroxil no esté unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo, y
- (e) hidroximetilo;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre:

- (a) hidrógeno,
- 25 (b) hidroxil-alquilo C₂₋₄,
- (c) -alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₄,
- (d) -alquilo C₁₋₄,
- (e) ciclopropilo, y
- (f) ciclobutilo;

30 R¹¹ se selecciona entre

- (a) -CH₂CN
- (b) bencilo;

cada R¹² se selecciona independientemente entre:

- (a) hidrógeno,
- 35 (b) -alquilo C₁₋₂, y
- (c) hidroxil-alquilo C₁₋₂.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que

R⁰ es un grupo seleccionado entre:

- (a) hidrógeno,
- (b) metilo, y
- (c) hidroximetilo;

R¹ es un grupo seleccionado entre:

- 5 (a) arilo, y
- (b) heteroarilo;

en el que cualquier residuo heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido independientemente en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre:

- 10 (a) halógeno,
- (b) metilo,
- (c) trifluorometilo,
- (d) metoxi,
- (e) t-butilo, y
- (f) -CN;

15 R² es un grupo seleccionado entre:

- (a) hidrógeno,
- (b) flúor,
- (c) cloro,
- (d) bromo,
- 20 (e) hidroxilo,
- (f) metoxi,
- (g) etoxi,
- (h) iso-propoxi,
- (i) -OCON(Me)₂, y
- 25 (j) -OR¹¹;

R⁴ es hidrógeno;

R⁷ se selecciona entre:

- (a) hidrógeno,
- (b) metilo,
- 30 (c) n-propilo,
- (d) i-propilo, y
- (e) 2-metoxietilo;

R⁹ se selecciona entre:

- 35 (a) hidrógeno,
- (b) metilo,
- (c) -NH₂, con la condición de que dicho grupo -NH₂ no esté unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo,

(d) hidroxilo, con la condición de que dicho grupo hidroxilo no esté unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo, y

(e) hidroximetilo;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre:

- 5 (a) hidrógeno,
 (b) metilo,
 (c) etilo,
 (d) i-propilo,
 (e) 2-hidroxietilo,
 10 (f) 2-metoxietilo,
 (g) ciclopropilo, y
 (h) ciclobutilo;

R¹¹ se selecciona entre

- (a) -CH₂CN,
 15 (b) bencilo; y

cada R¹² se selecciona independientemente entre:

- (a) hidrógeno,
 (b) metilo, y
 (c) hidroximetilo.

20 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que

R¹ es un grupo seleccionado entre:

- (a) fenilo,
 (b) piridilo, y
 (c) 2-tienilo,

25 en el que cualquier residuo heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido independientemente en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre:

- (a) cloro,
 (b) flúor.
 (c) metilo,

- 30 (d) trifluorometilo,
 (e) metoxi, y
 (f) -CN;

R² es un grupo seleccionado entre:

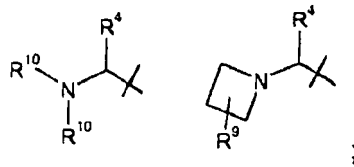
- (a) hidrógeno,
 35 (b) flúor,
 (c) hidroxilo,
 (d) metoxi,

- (e) etoxi,
- (f) iso-propoxi,
- (g) -OCON(Me)₂, y
- (h) -OR¹¹; y

5 R¹¹ se selecciona entre

- (a) -CH₂CN,
- (b) bencilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ es un grupo seleccionado entre:



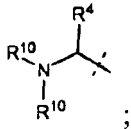
10 R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁹ es hidrógeno;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre:

- (a) hidrógeno, y
- (b) metilo.

15 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que



R³ es

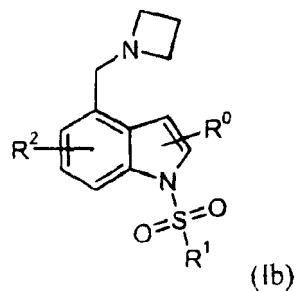
R⁴ es H o metilo; y

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre:

- (a) hidrógeno, y

20 (b) metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de fórmula (Ib)



en la que

R⁰ es un grupo seleccionado entre:

- (a) hidrógeno,
- (b) metilo, y
- (c) hidroximetilo;

R¹ es un grupo seleccionado entre:

- 5 (a) fenilo,
- (b) 2-naftilo,
- (c) 2-tienilo, y
- (d) 6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo;

10 donde cualquier residuo heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido independientemente en una, dos o tres posiciones con un sustituyente seleccionado entre:

- (a) cloro,
- (b) flúor,
- (c) bromo,
- (d) metilo,
- 15 (e) trifluorometilo,
- (f) metoxi, y
- (g) -CN;


R² es un grupo seleccionado entre:

- (a) hidrógeno,
- 20 (b) flúor,
- (c) hidroxilo,
- (d) metoxi,
- (e) etoxi,
- (f) iso-propoxi,
- 25 (g) -OCON(Me)₂, y
- (h) -OR¹¹; y

R¹¹ se selecciona entre

- (a) -CH₂CN,
- (b) bencilo.

30 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

 representa un enlace sencillo;

R¹ es un grupo seleccionado entre:

- (a) fenilo,
- (b) piridilo, y
- 35 (c) 2-tienilo,

en el que cualquier residuo heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido independientemente en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre:

- (a) cloro,
- (b) flúor,
- (c) metilo,
- (d) trifluorometilo,
- (e) metoxi, y
- (f) -CN;

5

R² es un grupo seleccionado entre:

- (a) hidrógeno,
- (b) flúor,
- (c) hidroxilo,
- (d) metoxi,
- (e) etoxi,
- (f) iso-propoxi,
- (g) -OCN(Me)₂, y
- (h) -OR¹¹; y

10

15

R¹¹ se selecciona entre

- (a) -CH₂CN y
- (b) bencilo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es el compuesto

20

- 1-(Fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
- 1-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
- 1-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-4-[(3-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol,
- 1-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol,
- 4-[(4-Isopropilpiperazin-1-il)metil]-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol,
- 1-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-4-[(4-propilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol,
- 1-[(2-Metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
- 1-[(2-Metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-4-[(3-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol,
- 1-[(2-Metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-4-[(3-metilpiperazin-1-il)metil]indolina,
- 1-[(2-Metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]indolina,
- 30 {1-[(2-Metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina,
- 1-[(4-Fluorofenil)sulfonyl]-4-[(3-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol,
- {1-[(4-Fluorofenil)sulfonyl]-1H-indol-4-il} metil)dimetilamina,
- 1-[(4-Fluorofenil)sulfonyl]-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
- 1-[(2-Metilfenil)sulfonyl]-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
- 35 1-[(2-Metilfenil)sulfonyl]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol,
- 2-[Metil({1-[(2-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol-4-il}metil)amino]etanol,
- N,N-Dimetil-1-1-[(2-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol-4-il}metanamina,

- 4-(Piperazin-1-ilmetil)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol,
 2-{Metil[(1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol-4-il)metil]amino}etanol,
 N,N-Dimetil-1-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol-4-il)metanamina,
 4-(Piperazin-1-ilmetil)-1-(2-tienilsulfonil)-1H-indol,
- 5 N-Etil-N-[[1-(2-tienilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]etanamina,
 4-[[4-Propilpiperazin-1-il]metil]-1-(2-tienilsulfonil)-1H-indol,
 N,N-Dimetil-1-[1-(2-tienilsulfonil)-1H-indol-4-il]metanamina,
 4-(Piperazin-1-ilmetil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-indol,
 N,N-Dimetil-1-[1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-indol-4-il]metanamina,
- 10 N,N-Dimetil-1-[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metanamina,
 3-Metil-1-(fenilsulfonil)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 3-Metil-4-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol,
 N,N-Dimetil-1-[3-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metanamina,
 6-Metoxi-1-(fenilsulfonil)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
- 15 [[6-Metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]dimetilamina,
 6-Metoxi-4-[[3R)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol,
 6-Metoxi-4-[[3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol,
 6-Metoxi-4-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol,
 2-[[[6-Metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil](metil)amino]etanol,
- 20 6-Fluoro-1-(fenilsulfonil)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 6-Fluoro-4-[[3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol,
 6-Fluoro-4-[[3R)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol,
 2-[[[6-Fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil](metil)amino]etano,
 [[6-Fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil] dimetilamina,
- 25 6-Fluoro-4-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol,
 1-[[4-Fluorofenil]sulfonil]-6-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 6-Metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol,
 1-[[2-Clorofenil]sulfonil]-6-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 1-[[3-Cloro-2-metilfenil]sulfonil]-6-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
- 30 1-[[2,5-Dimetoxifenil]sulfonil]-6-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 2-[[6-Metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-1-il]sulfonil]benzonitrilo,
 ({1-[[4-Fluorofenil]sulfonil]-1H-indol-4-il}metil)amina,
 N-({1-[[4-Fluorofenil]sulfonil]-1H-indol-4-il}metil)etanamina,
 7-Metoxi-1-(fenilsulfonil)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
- 35 2-Metil-1-(fenilsulfonil)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 4-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-2-carboxilato de metilo,
 (4-[[1-(Fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]piperazin-2-il)metanol,

- (2-Metoxietil){[1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil}amina,
 N-{{1-(Fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil}propan-2-amina,
 4-{{4-(2-Metoxietil)piperazin-1-il]metil}-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol,
 5 5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo,
 5-Metoxi-N-metil-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxamida,
 N-Etil-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxamida,
 5-Etoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-N-(2-tienilmetil)-1H-indolo-2-carboxamida,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-6-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol,
 10 1-(Fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-5-ol,
 [7-Metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il](piperazin-1-il)acetonitrilo,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-7-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol,
 {{1-(Fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-5-il]oxi}acetonitrilo,
 5-Isopropoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 15 5-(Benciloxi)-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 4-{{(2-Hidroxietil)(metil)amino]metil}-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-5-ol,
 [1-(Fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metanol,
 5-Metoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 5-Etoxi-1-(fenilsulfonyl)-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol,
 20 1-Fenil-N-{{1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil} metanamina,
 N-{{5-Metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil}ciclopropanamina,
 {{5-Metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina,
 N-{{5-Metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil}ciclobutanamina,
 N-{{5-Metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil}-N-metilciclobutanamina,
 25 1-{{1-(Fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil} azetidin-3-ol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-5-metoxi-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol,
 4-{{4-(Azetidin-1-ilmetil)-1H-indol-1-il]sulfonyl}benzonitrilo,
 2-((2S)-1-{{1-(Fenilsulfonyl)-1H-indol-4-il]metil}azetidin-2-il)propan-2-ol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol,
 30 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-{{(2-clorofenil)sulfonyl]-1H-indol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-{{(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-1H-indol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-{{(2-naftilsulfonyl)-1H-indol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-{{(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-{{(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonyl]-1H-indol,
 35 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-{{(4-terc-butilfenil)sulfonyl]-1H-indol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-{{(2,6-difluorofenil)sulfonyl]-1H-indol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-{{(2-(trifluorometil)fenil)sulfonyl]-1H-indol,

- 3-[[4-(Azetidin-1-ilmetil)-1H-indol-1-il]sulfonil]benzonnitrilo,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-[[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-(2-tienilsulfonil)-1H-indol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-1-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-1H-indol,
 5 [[5-Metoxi-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1H-indol-4-il]metil]dimetilamina,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-7-(benciloxi)-1-(metilsulfonil)-1H-indol,
 ({1-[[6-Cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina,
 4-[(Dimetilamino)metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol,
 [[5-Etoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]dimetilamina,
 10 ((5-Etoxi-1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina,
 [[5-Etoxi-1-(1-naftilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]dimetilamina,
 [[5-Etoxi-1-(2-naftilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]dimetilamina,
 ({1-[(2-Clorofenil)sulfonil]-5-etoxi-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina,
 ({1-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-5-etoxi-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina,
 15 ((5-Metoxi-1-[(2-metoxi-5-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina,
 ({1-[(2,3-Diclorofenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina,
 [[5-Etoxi-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]dimetilamina,
 [[5-Etoxi-1-({5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-2-tienil}sulfonil)-1H-indol-4-il]metil]dimetilamina,
 ({1-[(2,5-Diclorofenil)sulfonil]-5-etoxi-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina,
 20 ((5-Etoxi-1-[(2,4,6-triclorofenil)sulfonil]-1H-indol-4-il}metil)dimetilamina,
 1-[5-Metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-N-metilmetanamina,
 ({1-[(2-Metoxi-5-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-4-il}metil)metilamina,
 4-[(Dimetilamino)metil]-6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol,
 1-[6-Fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina,
 25 4-(Azetidin-1-ilmetil)-6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol,
 4-(Azetidin-1-ilmetil)-6-fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol,
 4-[[Etil(metil)amino]metil]-6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol,
 N-[[6-Fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]-N-metiletanamina,
 6-Fluoro-4-[(metilamino)metil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol,
 30 [[6-Fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil]metilamina,
 1-[5-Metoxi-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina,
 1-[1-[(3-Clorofenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina,
 1-[1-[(2,5-Difluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina,
 1-(1-[[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina,
 35 1-[5-Metoxi-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina,
 1-[1-[(2-Clorofenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina,
 1-[1-[(2-Cloro-6-metilfenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina,

- 1-{1-[(3-Cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 1-{5-Metoxi-1-[(2-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 2-{4-[(Dimetilamino)metil]-5-metoxi-1H-indol-1-il}sulfonil)benzotrilo,
 1-{1-[(2,6-Difluorofenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 5 1-{1-[(1,2-Dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 1-{5-Metoxi-1-[(5-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 1-{5-Metoxi-1-[(2-metoxi-4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 1-{1-[(2,4-Diclorofenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 1-{1-[(5-Bromo-2-metoxifenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 10 1-{1-(2,1,3-Benzotiadiazol-4-ilsulfonil)-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 1-{1-(3,4-Dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilsulfonil)-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 1-{1-[(2,5-Dimetoxifenil)sulfonil]-5-metoxi-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 1-(5-Metoxi-1-{2-(trifluorometil)fenil}sulfonil)-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina,
 1-(5-Metoxi-1-{4-(trifluorometoxi)fenil}sulfonil)-1H-indol-4-il}-N,N-dimetilmetanamina
 15 3-{4-[(Dimetilamino)metil]-5-metoxi-1H-indol-1-il}sulfonil)benzotrilo,
 1-[5-Metoxi-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina,
 Metil{1-[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina,
 {1-[1-(Fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina,
 Dimetil{1-[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina,
 20 4-(Azetidín-1-ilmetil)-2,3-dicloro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol,
 {[1-(Fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}amina,
 4-[(dimetilamino)metil]-6-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol,
 1-[5,6-dimetoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-N,N-dimetilmetanamina,
 {[3-cloro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil}dimetilamina,
 25 {[3-Cloro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil} metilamina,
 {[5-Metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]metil} amina,
 6-Fluoro-4-[1-(metilamino)etil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol,
 4-[1-(Dimetilamino)etil]-6-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-ol,
 {1-[6-Fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}metilamina, y
 30 {1-[6-Fluoro-5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}dimetilamina,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 35 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en la reducción del peso corporal o la reducción de la ganancia de peso corporal, o para el tratamiento de diabetes tipo II, o para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central.

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el trastorno del sistema nervioso central se selecciona entre: ansiedad, depresión, ataques de pánico, trastornos de memoria, trastornos cognitivos, epilepsia, trastornos del sueño, migraña, anorexia, bulimia, trastornos por atracones, trastornos obsesivo compulsivos, psicosis,

enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esquizofrenia, trastorno de hiperactividad con déficit de atención y síndrome de abstinencia por abuso de drogas.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento del dolor, o para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo.