

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 112**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 209/10</b>	(2006.01)	<b>C07D 409/14</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/12</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/18</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/404</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/24</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/04</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2007** **E 07762618 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013** **EP 1979314**

54 Título: **Moduladores de INDOLSUFONAMIDA de receptores de PROGESTERONA**

30 Prioridad:

**24.01.2006 US 761637 P**

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

**25.03.2013**

73 Titular/es:

**ELI LILLY & COMPANY (100.0%)  
LILLY CORPORATE CENTER  
INDIANAPOLIS, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**BLEISCH, THOMAS, JOHN;  
CLARKE, CHRISTIAN, ALEXANDER;  
DODGE, JEFFREY, ALAN;  
JONES, SCOTT, ALAN;  
LOPEZ, JOSE, EDUARDO;  
LUGAR, CHARLES, WILLIS, III;  
MUEHL, BRIAN, STEPHEN;  
RICHARDSON, TIMOTHY, IVO;  
YEE, YING, KWONG y  
YU, KUO-LONG**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 399 112 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

Moduladores de indolsulfonamida de receptores de progesterona

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a los campos de la química orgánica medicinal, la farmacología y la medicina. Además, la presente invención se refiere a nuevos compuestos y procedimientos, útiles para el tratamiento de tumores, trastornos ginecológicos y síntomas y secuelas relacionados.

**Antecedentes de la invención**

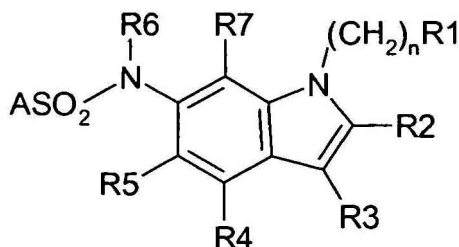
10 Los leiomiomas son los tumores no cancerosos más comunes en las mujeres en edad fértil. Se considera que los leiomiomas uterinos (o fibromas) son tumores benignos del tejido muscular y conectivo que se desarrollan dentro de o están unidos a, la pared uterina. A partir de las exploraciones realizadas por ultrasonido se calcula que más del 70 % de las mujeres desarrollarán fibromas para cuando lleguen a la menopausia. (Baird y col., Am. J. Obstet. Gynecol. 2005; 188: 100-107; y Cramer y col. Am. J. Clin Pathol. 1990, 90: 435-438). Aunque no todas las mujeres presentan síntomas que justifiquen la terapia, un número significativo de mujeres experimentan síntomas de moderados a graves, que incluyen sangrado uterino anormal, presión y dolor en la pelvis y disfunción reproductiva.

15 Las actuales terapias de tratamiento incluyen la intervención quirúrgica, tal como, histerectomías y miomectomías. Los procedimientos menos invasivos incluyen: embolización de la arteria uterina y la termoablación por coagulación. Las terapias médicas incluyen el tratamiento hormonal. Actualmente, el único tratamiento hormonal aprobado por la FDA es el uso de un agonista de la GnRH (hormona liberadora de gonadotropina) en el preoperatorio con hierro. (Walker and Stewart, Science.2005; 308; 1589-1592). La terapia con agonistas de la GnRH a menudo está limitada a 1-3 meses debido a la pérdida de hueso mensurable que, con el uso a largo plazo, da lugar a osteoporosis. Además, los miomas tratados con agonistas de la GnRH a menudo vuelven a tener el tamaño previo al tratamiento a pocas semanas de dejar la terapia. Por consiguiente, este tratamiento se utiliza a menudo para reducir el tamaño del mioma y permitir que la mujer se prepare para su eventual eliminación quirúrgica. (Stewart, Lancet, 2001; 357; 293-298).

25 Estas opciones tienen consecuencias no deseables para las mujeres que tienen planes de concebir en un momento posterior. Obviamente, una histerectomía prohibiría la concepción posterior, y las otras opciones quirúrgicas también presentan riesgos, como la rotura del útero y los fibromas recurrentes. El tratamiento médico también puede causar efectos secundarios significativos. Por ejemplo, los agonistas de la GnRH producen unas condiciones fisiológicas en el cuerpo que son muy similares a las de la menopausia, con los efectos secundarios asociados, tales como los sofocos, la sequedad vaginal y, como se señaló anteriormente, la pérdida de densidad ósea. Estos y otros problemas ponen de relieve la continua necesidad de tratar y aliviar los trastornos ginecológicos tales como los miomas en general y, más específicamente pero no exclusivamente, los leiomiomas, la endometriosis y sus síntomas concomitantes.

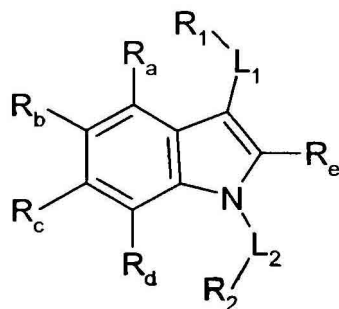
Como antecedente adicional, las siguientes referencias describen estructuras de indol o indolina y su uso terapéutico.

35 Merce y col. en el documento WO 2005/013976 dan a conocer derivados de indol-6 sulfonamida de la fórmula siguiente sustituidos como se describe en el mismo documento:



que se indica que son útiles como moduladores de 5-HT-6.

40 Hsieh y col. en el documento US 6.933.316 dan a conocer compuestos de indol de la fórmula siguiente y sustituidos como se describe en el mismo documento:

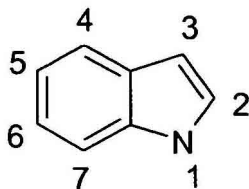


que se indica que presentan actividades contra el cáncer y funcionan dirigidos específicamente a la polimerización/despolimerización de microtúbulos.

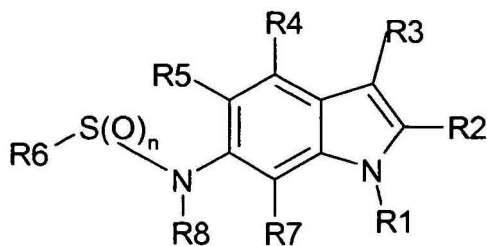
- 5 Las referencias anteriores no describen tratamientos eficaces para el crecimiento anormal de tejidos ni compuestos útiles como ligandos del receptor de progesterona. Además, los compuestos descritos presentan una o más características indeseables, entre las que se incluyen la baja biodisponibilidad, la baja afinidad de unión a la progesterona, la unión no específica a los receptores de hormonas en general, es decir, la ausencia de unión específica al receptor de progesterona (PR), y poca o ninguna eficacia en el tratamiento de tumores en general y, más específicamente, poca o ninguna eficacia en el tratamiento de los miomas, leiomiomas y la endometriosis. Por consiguiente, sigue existiendo una necesidad significativa de compuestos y procedimiento(s) de tratamiento eficaces para los tumores, trastornos ginecológicos y sus secuelas relacionadas. La presente invención aborda estas necesidades.

### Resumen de la invención

- 15 A menos que se especifique lo contrario, en la presente solicitud el sistema de numeración que se usa para el núcleo indol que se ilustra a continuación es el siguiente:



La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



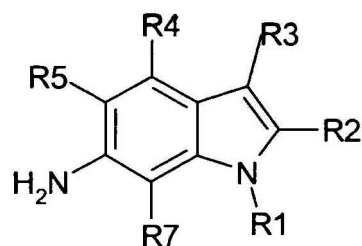
I

(I)

- 20 en la que n es 1 o 2 y R1-R8 se describen en el presente documento. Para aplicaciones seleccionadas, los compuestos preferidos de la presente invención son moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRM).

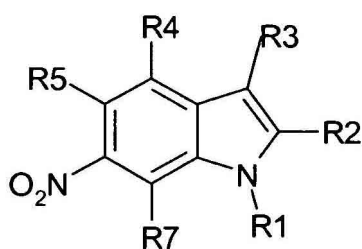
En otra forma, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la Fórmula I como se ha definido anteriormente y uno o más de los siguientes: un vehículo, un diluyente y un excipiente.

- 25 La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de la Fórmula I anterior. En una forma, el procedimiento incluye la combinación de un compuesto de Fórmula II



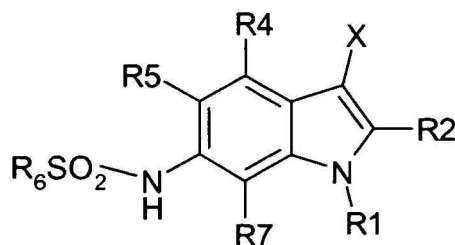
II

con una base y  $R_6SO_2Cl$ . Este procedimiento también puede incluir la reducción del grupo nitro en un compuesto de la Fórmula IIA, que se presenta a continuación, a la amina.



IIA

- 5 En otra forma, el procedimiento incluye la sustitución del halógeno (X) de la posición 3 del indol en la Fórmula III siguiente



III

- 10 por R3 como se describe en el presente documento. Este procedimiento puede incluir primero sustituir el halógeno por un grupo saliente más reactivo tal como el grupo dioxaborolano formado a partir de bis(pinacolato) de diboro, por ejemplo.

15 En otra forma, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal, un solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por la modulación de la actividad del receptor de progesterona en un mamífero, incluidos no humanos y humanos (más específicamente hembras). En una forma de realización de preferencia, el compuesto de Fórmula I o una sal, un solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo presenta un alto grado de selectividad de unión al receptor de progesterona (PR). En una forma de realización de más preferencia, los compuestos presentan una selectividad de unión al receptor de progesterona mayor o igual a aproximadamente 5 veces la que presentan para el receptor de andrógenos (AR), el receptor de glucocorticoides (GR) y el receptor de mineralocorticoides (MR), tal como se determina mediante la comparación de los valores de  $CI_{50}$  individuales o los valores de  $K_i$  de los respectivos ensayos de unión. En otra forma de realización de preferencia, el compuesto de Fórmula I o una sal, un solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, es capaz de, o se selecciona para, obtener un efecto agonista del PR, un efecto antagonista del PR, un efecto agonista parcial del PR o un efecto antagonista parcial del PR, o una mezcla de estos efectos.

- 25 En otra forma más, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I para uso en el tratamiento o la mejora de los efectos de uno o más de: tumores, neoplasias, miomas, leiomiomas (fibromas uterinos), endometriosis

(adenomiosis), adherencias peritoneales posoperatorias, hiperplasia de endometrio, síndrome de ovario poliquístico, carcinomas y adenocarcinomas del útero, ovario, mama, colon y próstata, infertilidad, control de la fertilidad, función sexual femenina, otros síndromes ginecológicos o menstruales, tales como el sangrado anormal o disfuncional, la amenorrea, menorragia, hipermenorrea y dismenorrea, o secuelas patológicas debidas a los trastornos/síndromes anteriores en un mamífero, incluidos no humanos y humanos (más específicamente hembras).

En otra forma más, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I para uso en el tratamiento de la endometriosis o de los síntomas y las secuelas patológicas debidos a la endometriosis.

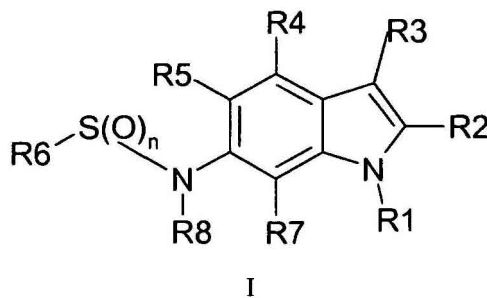
En otra forma, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal, un solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento o la mejora de los efectos de los trastornos ginecológicos o menstruales en un mamífero.

En aún otra forma más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para tratar o mejorar los efectos de uno o más de: leiomiomas, endometriosis y hemorragias disfuncionales.

La presente invención también proporciona una terapia de combinación, administrada como un régimen de tratamiento simultáneo, secuencial o intermitente, que incluye un compuesto de Fórmula I y uno o más de: moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM), estrógeno, agonistas de ER, antagonistas de ER, moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (SARM), agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), antagonistas, progesterona (P<sub>4</sub>), progestinas y otros agonistas y moduladores de PR.

**Descripción detallada de la invención**

En una forma, la presente invención proporciona compuestos nuevos de Fórmula I



en la que:

n es 1 o 2;

R1 está seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OR<sub>9</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquilo, -SO<sub>n</sub>R<sub>11</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-R<sub>9</sub>, tetrahidrofuranoilo y tetrahidropiranoilo, en el que cada uno de los grupos cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, tetrahidrofuranoilo y tetrahidropiranoilo, presentados ya sea individualmente o en combinación con un resto alquilo están opcionalmente sustituidos con desde 1 hasta 3 grupos seleccionados individualmente de halo,-CN,-OH, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, con la condición de que el arilo y heteroarilo no estén solamente di o tri sustituidos con sustituyentes alcoxi;

R2 está seleccionado de H, halo, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R3 está seleccionado de: benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranoilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, benzotiofenilo, cromenon-2-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 2,3-dihidro-benzofuranoilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-onilo, 1,3-dihidro-indol-2-onilo, furanoilo, indan-1-onilo, indazolilo, isobenzofuran-1-onilo, isoxazolilo, naftalenilo, fenilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, tiofenilo, tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados individualmente de: halo, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(S)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -C=N-OR<sub>10</sub> y C(O)R<sub>12</sub>;

R4, R5 y R7 están seleccionados cada uno independientemente de: H, halo,-OH, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R6 está seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo y alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;

R8 está seleccionado de: H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R9 está seleccionado individualmente de: H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> heterociclilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>arilo, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

5 R10 está seleccionado de: H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R11 está seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, arilo, heteroarilo, en el que los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con desde 1 hasta 3 grupos seleccionados individualmente de halo, -CN y -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

10 R12 está seleccionado de: H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>arilo, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los grupos R6 de más preferencia incluyen: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo y heterociclilo.

15 La presente invención también contempla dentro de su ámbito el tratamiento y la mejora de afecciones no malignas, tales como los miomas, leiomiomas (fibromas uterinos), la endometriosis (adenomiosis), las adherencias peritoneales postoperatorias y la hiperplasia endometrial o las secuelas patológicas debidas a las afecciones anteriores.

20 La presente invención también incluye el tratamiento y/o la mejora de la infertilidad, el control de la fertilidad, la disfunción sexual femenina y trastornos o síndromes ginecológicos o menstruales, tales como el sangrado anormal o disfuncional, la amenorrea, menorragia, hipermenorrea y la dismenorrea o las secuelas patológicas debidas a las enfermedades, los trastornos y/o síndromes anteriores.

La presente invención también incluye el tratamiento y/o la mejora de afecciones malignas tales como los carcinomas y adenocarcinomas del útero, ovario, mama, colon y próstata o de las secuelas patológicas debidas a las enfermedades, los trastornos y/o síndromes anteriores.

25 El término "modulación" incluye, pero no se limita a, la regulación positiva, la regulación negativa, la inhibición, el agonismo, el antagonismo del receptor según sea apropiado para lograr la expresión de genes y las secuelas biológicas resultantes de dicha intervención.

30 La expresión "enfermedades relacionadas con la modulación del receptor" o "enfermedades mediadas por la actividad del receptor" se refiere a cualquier trastorno fisiológico, de cualquier origen, respuesta a la administración de un modulador del receptor, ya sea como un agonista, un antagonista, un agonista parcial, o un antagonista parcial, y mezclas de los mismos.

En las estructuras que se ilustran en el presente documento, el siguiente símbolo indica el átomo o punto de unión del grupo ilustrado a la porción restante de la molécula:



35 Los términos químicos generales usados en la descripción de los compuestos que se describen en el presente documento tienen sus significados habituales. Por ejemplo, los términos "alquilo C<sub>1-6</sub>", "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" y "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refieren a una cadena alifática lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. A menos que se indique específicamente lo contrario, el átomo de carbono de los grupos alquilo está unido al resto de la molécula de referencia. Cuando se utiliza junto con un sustituyente, el grupo alquilo puede ser un grupo alquileo que une el sustituyente al resto de la molécula de referencia. El término "alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>" implica un grupo alquilo como se ha indicado anteriormente, sin embargo, cuando se aplica el término C<sub>0</sub>, el grupo alquilo no está presente. En la presente forma de realización, el(los) grupo(s) restante(s) se une(n) directamente al resto de la molécula de referencia, sin la intermediación del grupo de unión alquileo.

45 Los términos alqueno y alquino, por ejemplo un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> (o un grupo alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), como se utiliza en el presente documento, significan que los grupos respectivos pueden incluir 1, 2 o 3 enlaces dobles (o enlaces triples). Si en el grupo están presentes más de un doble o triple enlace, los dobles y triples enlaces pueden estar conjugados o no conjugados.

La invención también contempla que los términos "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" y términos similares abarcan también el alquilo o el alqueno o el resto similar especificado, que puede ser quiral, regio o estereoisomérico. Tales

restos quirales o regio o estereoisoméricos como sustituyentes también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> cíclico que tiene solamente átomos de carbono como miembros del anillo y en el que cada átomo de carbono miembro del anillo incluye un número adecuado de átomos de hidrógeno o está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento. Se entenderá que el término también contempla que el anillo puede incluir uno o más enlaces dobles carbono-carbono.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "heterocíclico" se refieren a un anillo monocíclico o bicíclico condensado de 5 a 10 miembros, que puede estar saturado o parcialmente insaturado, y puede contener de 1 a 5 heteroátomos. El término "heteroátomo" como se usa en el presente documento significa un átomo seleccionado de N, S u O. El heterociclo, heterociclilo o los anillos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos en el(los) átomo(s) de carbono, nitrógeno o azufre del anillo, a menos que se especifique lo contrario, con uno o más de los sustituyentes que se presentan a continuación. El anillo heterocíclico está unido al compuesto o a la subestructura de referencia. En una forma, los anillos mono heterocíclicos son los preferidos. En otra forma, los grupos heterocíclicos preferidos incluyen benzotiofeno, dioxarano, hexametilenoimino, indolilo, isoquinolilo, morfolino, piperidinilo, piridinilo, piroldinilo, quinolilo, tetrazolilo y tiomorfolino. A modo de corolario, se entiende que los términos "alquilheterocíclico" o "alquilheterociclo" significan que el grupo alquilo está unido al heterociclo y el punto de unión al resto de la molécula o de la subestructura de referencia es el grupo alquilo (o el grupo alquilenos).

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (como se señaló anteriormente) sustituido con uno o más átomos de halógeno seleccionados de F, Br, Cl y I. En formas seleccionadas de la presente invención, por ejemplo difluoroalquilos, los grupos difluorometilo, -CHF<sub>2</sub>, son los preferidos.

El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, en el que un átomo de carbono del grupo alquilo está unido a la molécula de referencia o parte de la misma.

Los términos "alcoxi" y "-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", como se utilizan en el presente documento, se refieren a un grupo alquilo unido a la molécula de referencia o a parte de la misma a través de un átomo de oxígeno.

El término "arilo" y la expresión "arilo opcionalmente sustituido" se refieren a un resto cíclico aromático. Restos arilo ilustrativos incluyen anillos monocíclicos o bicíclicos condensados, tales como, pero no limitados a: fenilo, naftileno, fenantreno, antraceno y similares. Cuando está sustituido, el resto arilo puede estar sustituido con uno o más de los sustituyentes que se presentan a continuación.

El término "fenilo" y la expresión "fenilo opcionalmente sustituido" se refieren a un resto aromático que tiene 6 carbonos de anillo con un número adecuado de átomos de hidrógeno. Un resto fenilo opcionalmente sustituido puede tener uno o más sustituyentes como se presenta a continuación unidos a los carbonos del anillo.

El término alquilarilo se refiere a un resto alquilo sustituido por un grupo arilo (tal como se describe anteriormente). Por ejemplo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo indica que un grupo arilo está unido a un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (o grupo alquilenos) y que el alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo resultante está unido al resto de la molécula de referencia a través del resto alquilo (o grupo alquilenos). Bencilo es un resto alquilarilo preferido.

Los términos "heteroarilo" y "heteroaromático" se refieren a anillo(s) sustituido(s) o no sustituido(s) de 5 a 10 miembros que se considera que presenta(n) carácter aromático y que tiene(n) de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo. Heteroarilo o anillos heteroaromáticos, como se usa en el presente documento, incluye anillos monocíclicos o bicíclicos condensados. Tal como se utiliza en la presente invención, para heteroarilo bicíclico o anillos heteroaromáticos condensados, no tienen que ser aromáticos ambos anillos. Por ejemplo, los anillos bicíclicos benzocondensados se incluyen dentro de los términos heteroarilo y anillos heteroaromáticos. A menos que se especifique lo contrario, el anillo aromático está directamente unido al compuesto o la subestructura indol de referencia. Ejemplos de heteroátomos incluyen: O, S y N. Ejemplos ilustrativos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a: benzodioxolilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotienilo, furilo, imidazolilo, imidazolidinon-ilo, imidazolono-ilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolilo, isotiazolilo, isobenzofuranilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, quinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, piroldinilo, piroloilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroquinolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, triazolono-ilo, tienilo, e isómeros de los mismos. A menos que se especifique lo contrario, el resto heteroarilo o heteroaromático, que incluye los heteroátomos, puede estar sustituido con uno o más de los sustituyentes que se presentan a continuación.

El término "profármacos" describe derivados de los compuestos de la invención que tienen grupos escindibles químicamente o metabólicamente y que se convierten por solvolisis o en condiciones fisiológicas en los compuestos de la invención, que son farmacéuticamente activos, in vivo. Los derivados de los compuestos de la presente invención tienen actividad tanto como derivados en formas ácida como básica, pero el derivado en forma ácida a menudo ofrece ventajas con respecto a la solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo de mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs, páginas 7-9, 21-24, Elsevier, Ámsterdam 1985). Los

profármacos incluyen derivados ácidos, tales como, ésteres preparados por reacción del compuesto ácido precursor con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido precursor con una amina adecuada. Los ésteres alifáticos simples (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo) o ésteres aromáticos derivados de grupos ácidos pendientes sobre los compuestos de la presente invención son profármacos preferidos. Otros ésteres preferidos incluyen morfolinoetilo, dietilglicolamida y dietilaminocarbonilmetoxi. En algunos casos resulta deseable preparar profármacos del tipo éster doble tales como (aciloxi) alquilésteres o ((alcoxycarbonil)oxi) alquilésteres.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "grupo protector" se refiere a un grupo útil para enmascarar sitios reactivos en una molécula para mejorar la reactividad de otro grupo o permitir la reacción en otro sitio o sitios deseados, después de lo cual se puede eliminar dicho grupo protector. Los grupos protectores se usan normalmente para proteger o enmascarar grupos que incluyen, pero no se limitan a, -OH, -NH y -COOH. Los grupos protectores adecuados son conocidos por el experto en la técnica y se describen en *Protecting groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Eds, John Wiley and Sons, Nueva York, 1999.

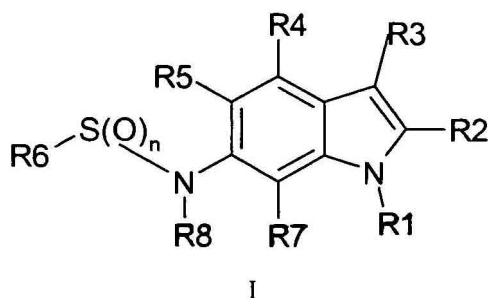
Tal como se utiliza en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un cristal (o cristales) de un compuesto de la invención formado para incluir una cantidad estequiométrica o no estequiométrica del compuesto de Fórmula I y una molécula de disolvente. Los disolventes de solvatación típicos incluyen, por ejemplo, agua, metanol, éter, etanol, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo y dimetilformamida. Cuando el disolvente es agua, se puede usar opcionalmente el término hidrato para una cantidad estequiométrica o no estequiométrica del compuesto y agua (o hemi-hidrato para la mitad de la cantidad estequiométrica de agua).

En los casos en que un compuesto de la invención posee grupos funcionales ácidos o básicos, se pueden formar varias sales que son más solubles en agua y/o fisiológicamente más adecuadas que el compuesto original. Las sales se preparan convenientemente mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por tratamiento de un compuesto ácido con una base o por exposición del compuesto ácido a una resina de intercambio iónico. Dentro de la definición de sales farmacéuticamente aceptables se incluyen las sales de adición de ácidos o bases inorgánicos y orgánicos relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención (véase, por ejemplo las sales descritas en, S. M. Berge, y col., "Pharmaceutical Salts", *J. Phar. Sci.* 66: 1-19 (1977) y "A Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use", Wermuth, C. G. y Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002, que se incorporan en el presente documento). Entre las sales de adición de bases comunes se incluyen, por ejemplo, las sales formadas a partir de: arginina, benetamina, benzetamina, dietanolamina, dietilamina, etilendiamina, meglumina, lisina, magnesio, piperazina, calcio, potasio, sodio, trometamina y cinc, así como sales de amonio, amonio cuaternario y cationes de amina, derivados de bases nitrogenadas de suficiente basicidad para formar sales con los compuestos de la presente invención. Además, el(los) grupo(s) básico(s) del compuesto de la invención pueden hacerse reaccionar con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados para formar sales. Entre las sales de adición de ácidos comunes se incluyen, por ejemplo: acetato, adipato, bencenosulfonato, benzoato, citrato, etanosulfonato, fumarato, D-gluconato, bromuro, cloruro, lactato, lactobionato, maleato, ácido metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico.

Un compuesto tal como se ilustra por medio de la Fórmula I pueden presentarse como uno cualquiera de sus isómeros estereoquímicos, isómeros posicionales o regioisómeros, todos los cuales están dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros quirales, y por consiguiente, pueden existir en formas ópticamente activas. Otros átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en un grupo sustituyente tal como un grupo alquilo. Los isómeros R y S y sus mezclas, incluyendo mezclas racémicas así como mezclas de enantiómeros o de isómeros cis y trans, están contemplados por la presente invención. Del mismo modo, cuando los compuestos contienen un grupo alqueno, alqueno, oximas y oxima O-alquilada, existe la posibilidad de que se presenten las formas isoméricas cis y trans de los compuestos. Se pretende que todos estos isómeros, así como las mezclas de los mismos, estén incluidos en la invención. Si se desea un estereoisómero particular, se lo puede preparar por medio de procedimientos bien conocidos en la técnica mediante el uso de reacciones estereo específicas con materiales de partida que contienen los centros asimétricos y están ya resueltos. Como alternativa, los estereoisómeros deseados pueden prepararse por medio de procedimientos que dan lugar a mezclas de los estereoisómeros y la posterior resolución por procedimientos conocidos. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar una mezcla racémica con un solo enantiómero de algún otro compuesto, es decir un agente de resolución quiral.

Ahora se hará referencia a los compuestos preferidos de la presente invención, que se ilustran por medio de la Fórmula I





en la que

n es 1 o 2 y R1-R8 son como se describen en el presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de Fórmula I.

- 5 Los compuestos de la presente invención que se dan como ejemplo específicamente y/o se describen en el presente documento se nombran y se numeran utilizando el "AUTONOM" para ISIS/Draw versión 2.5 SP1 o CHEMDRAW ULTRA AUTONOM, versiones 7.0.1. Los compuestos preferidos de la invención se presentan en las siguientes tablas incluidas en el presente documento y también pueden incluir sus sales, solvatos, enantiómeros, racematos, diastereómeros y mezclas de diastereómeros farmacéuticamente aceptables.
- 10 Los isómeros geométricos asociados con los dobles enlaces y los isómeros ópticos asociados con átomos de carbono asimétricos de los compuestos de Fórmula I también están contemplados dentro del alcance de la presente invención como útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la modulación del receptor PR.

#### Síntesis general de los intermedios de indol para uso en la presente invención

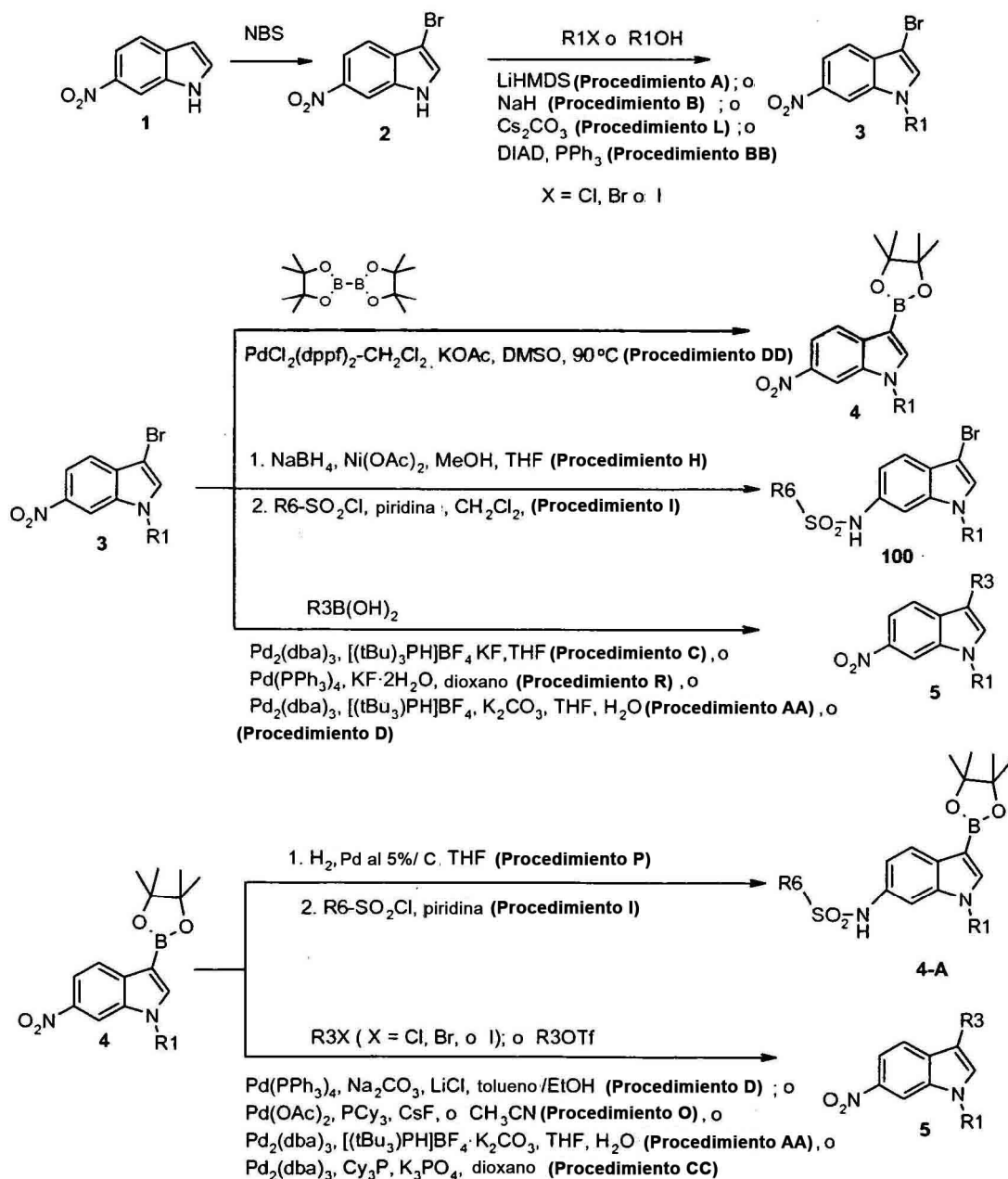
- 15 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse como se ejemplifica en los siguientes esquemas, ejemplos y procedimientos generales. Sin embargo, el siguiente análisis no pretende limitar el alcance de la presente invención de ninguna manera porque el experto en la técnica es capaz de extrapolar sin excesiva experimentación a partir de los esquemas y ejemplos del presente documento a otros compuestos específicos dentro del alcance de la invención. Muchos de los reactivos y materiales de partida se pueden obtener fácilmente de proveedores comerciales o están fácilmente disponibles para un experto normal en la técnica. Otros reactivos y materiales de
- 20 partida necesarios pueden prepararse por medio de procedimientos que se seleccionan de las técnicas convencionales de química orgánica y heterocíclica, las técnicas que son análogas a las síntesis de reactivos similares o materiales de partida conocidos y los procedimientos descritos en las preparaciones y ejemplos a continuación, incluyendo cualquier procedimiento nuevo. Las denominaciones R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, etc., usadas en la sección inmediatamente siguiente tienen el propósito de ilustrar los diversos procedimientos para
- 25 sintetizar los compuestos de la invención y/o de ilustrar la variabilidad de sustituyentes en la posición pendiente y no son necesariamente sinónimos en ámbito o significado con grupos similares usados en la estructura genérica para los compuestos de Fórmula I. Sin embargo, los grupos en los compuestos finales de los esquemas que ocupan posiciones similares son extensivos conjuntamente en ámbito y significado en comparación con los grupos que ocupan posiciones similares según se define para la estructura genérica de los compuestos de Fórmula I. En los
- 30 esquemas 1 a 5 se describen ejemplos específicos de cada uno de los procedimientos enumerados. Se entenderá que las condiciones, es decir, la temperatura específica (intervalos), los disolventes, los tiempos de reacción, y similares, pueden ser modificados por los expertos en la técnica para proporcionar todos los compuestos específicos según se describe en el presente documento. Por consiguiente, los procedimientos y ejemplos proporcionan procedimientos generales que se pueden utilizar para preparar los compuestos de la presente invención.

- 35 Los siguientes términos y abreviaturas se usan según se definen en el presente documento.

DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DPDB	(difenilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo
40 DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMAP	N',N'-dimetilaminopiridina
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidina)acetona)dipaladio

	PdCl <sub>2</sub> (dppf) <sub>2</sub>	bis(difenilfosfinoferroceno) dicloruro de paladio
	EtOAc	acetato de etilo
	Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
5	Resina FC-1032	(PPh <sub>2</sub> )Pd[P(t-Bu) <sub>3</sub> ]Cl <sub>2</sub> anclado a poliestireno, un catalizador de Pd de Johnson Matthey Catalysis and Chrial Technologies
	RMN de H	significa que la RMN de H observada es coherente con la estructura ilustrada
	HMDS	hexametildisilazano
	KOAc	acetato de potasio
	EMBR	espectro de masas de baja resolución
10	LiHMDS	hexametildisilazida de litio
	NaHMDS	hexametildisilazida de sodio
	NBS	N-bromosuccinimida
	TA	temperatura ambiente
	THF	tetrahidrofurano
15	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	PCy <sub>3</sub>	triciclohexilfosfina
	Ts	tosilato (p-toluensulfonilo)
	TsCl	cloruro de p-toluenosulfonilo
	X	tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a haluros, es decir, I, Br, Cl o F
20	Esquema 1 dado a continuación, ilustra las estrategias generales de síntesis para la preparación de ciertos intermedios de indol, que pueden utilizarse para la síntesis de 6 compuestos de sulfonamida según la presente invención. A continuación se proporcionan ejemplos de preparaciones de compuestos específicos en los ejemplos por escrito y en las tablas. Los "Procedimientos" enumerados en el texto en <b>negrita</b> utilizados (además de con los reactivos) en los esquemas se describen con más detalle en los ejemplos por escrito. Los procedimientos descritos para estos "Procedimientos" se pueden utilizar como procedimientos generales para preparar los compuestos	
25	puestos como ejemplo en el presente documento.	

Esquema 1



### 3-Bromo-6-nitro-1H-indol (2)

5 Se añadió N-bromosuccinimida (NBS) a 6-nitroindol **1** (22,72 g, 140,12 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (600 ml) y se dejó la mezcla resultante en agitación durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (600 ml), se diluyó con acetato de etilo (EtOAc) (600 ml) y se separaron las fases. De manera secuencial, se lavó la fase orgánica con bisulfato de sodio acuoso saturado (100 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica resultante sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. Se concentró el filtrado dando un sólido amarillo. Se recrystalizó el sólido a partir de diclorometano y hexano dando 29,21 g del compuesto del título (86 %). EMBR (IPA EV+) = 263,0 (M+Na).

10

### 3-Bromo-1-metil-6-nitro-1H-indol (3, R1 = Me)

15 **Procedimiento A:** Se añadió hexametildisilazida de litio 1M en tetrahidrofurano (31,2 ml, 31,17 mmol) y yoduro de metilo (2,6 ml, 41,56 mmol) a una disolución de 3-bromo-6-nitro-1H-indol **2** (5,01 g, 20,78 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) a 0 °C. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 5 horas. Se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml), se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se separaron las fases. De manera secuencial, se lavó la fase orgánica con cloruro de litio acuoso al

10 % (75 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (75 ml), agua (75 ml x 2) y salmuera (75 ml). Se secó la fase orgánica resultante sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. Se concentró el filtrado hasta proporcionar un residuo. Se adsorbió el residuo con el producto en bruto sobre gel de sílice. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano en hexano (al 5-50% v/v) dando 4,13 g del compuesto del título (78%). EMBR (IPA EV+) = 255,0 (M+H).

### 3-Bromo-1-isopropil-6-nitro-1H-indol (3', R1 = i-Pr)

Se siguió el procedimiento anterior (**Procedimiento A**), para 3-bromo-1-metil-6-nitro-1H-indol, **3**, con las siguientes modificaciones: se utilizó yoduro de isopropilo en lugar de yoduro de metilo y se dejó la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. A partir de entonces se añadió hexametildisilazida de litio 1M en tetrahidrofurano (15,5 ml, 15,5 mmol) y yoduro de isopropilo (2,1 ml, 20,74 mmol). La mezcla resultante se calentó a 40 °C y se dejó en agitación durante 6 horas. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y el producto se purificó como anteriormente dando 4,37 g del compuesto del título (74 %). EMBR (IPA EV+) = 285,0 (M + H).

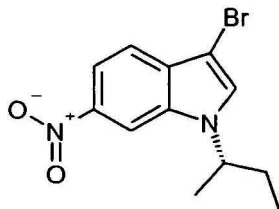
### 3-Bromo-1-isobutil-6-nitro-1H-indol (3'', R1 = i-Bu)

**Procedimiento B:** Se añadió NaH (1,2 eq) a una disolución de 3-bromo-6-nitroindol **2** (15 g, 62 mmol) en 250 ml de DMF. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora y, a continuación, se añadió yoduro de isobutilo (17,2 ml, 149 mmol, 2,4 eq). Esta disolución se dejó en agitación a temperatura ambiente. Cuando el color rojo asociado con el anión se volvió marrón, se añadió más NaH y yoduro de isobutilo hasta consumir la mayor parte del material de partida. Se añadieron 600 ml de NaOH 5 M y se extrajo 2 veces con 200 ml de éter ( $\text{Et}_2\text{O}$ ). Esto proporcionó una disolución de tres fases con el producto en la capa de  $\text{Et}_2\text{O}$  y el material de partida en la fase acuosa/DMF del medio. Se combinaron los extractos de  $\text{Et}_2\text{O}$  y se lavó con NaOH 5 M, agua (2x) y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y concentró. Se recristalizó a partir de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexanos dando 15,73 g, 52,9 mmol, 85 % del compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,28 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,04 (dd, 1H, J = 1,8, 8,8 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,35 (s, 1H), 3,96 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 2,18 (m, 1H), 0,93 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

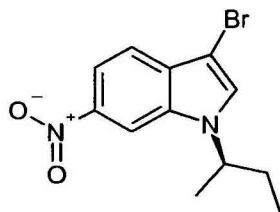
Como alternativa, el sustituyente R1 puede unirse a la posición N 1 del indol utilizando el **Procedimiento L** que se describe a continuación para 4-[1-(3-metil-butil)-6-nitro-1H-indol-3-il]-benzoniitrilo (11, R1 = i-Pr).

Los dos procedimientos siguientes ilustran otros procedimientos sintéticos alternativos para proporcionar el indol intermedio 3.

### 3-Bromo-1-[(S)-sec-butil]-6-nitro-1H-indol (3''', R1 = (S)-sec-Bu)



**Procedimiento BB:** Se añadió trifetilfosfina (19,04 g, 72,60 mmoles) y (R)-2-butanol (6,14 ml, 66,38 mmoles) a una disolución de diclorometano (400 ml) que contenía 3-bromo-6-nitro-1H-indol (10,00 g, 41,49 mmoles). Se enfrió esta mezcla a 0 °C y, mientras se agitaba, se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (13,98 ml, 70,53 mmoles) como una disolución en diclorometano (50 ml) durante un período de 45 min. Tras completar la adición, se retiró el baño de hielos y la reacción se dejó en agitación durante 3,5 a 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se concentró en vacío y se purificó el aceite resultante por medio de cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, se cargó  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 30 %/hexano; se realizó la elución con gradiente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  del 15 % al 35 % en hexano). Se obtuvieron 8,83 g (72 %) de producto como un sólido cristalino de color amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,34 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,04 (dd, 1H, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,45 (s, 1H), 4,47 (sextuplete, 1H, J = 6,9 Hz), 1,89 (quintuplete, 2H, J = 6,9 Hz), 1,53 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,84 (t, 3H, J = 7,5 Hz), EM (IPA EV+) m/e 297 (M + 1,  $^{79}\text{Br}$ ), 299 (M + 1,  $^{81}\text{Br}$ ).

**3-Bromo-1-[(R)-sec-butil]-6-nitro-H-indol (3''', R1 = (R)-sec-Bu);**

**Procedimiento BB:** Se añadió trifetilfosfina (20,64 g, 78,69 mmoles) y (S)-2-butanol (6,11 ml, 66,52 mmoles) a una disolución de diclorometano (400 ml) que contenía 3-bromo-6-nitro-H-indol (10,02 g, 41,57 mmoles). Se enfrió esta mezcla a 0 °C y, mientras se agitaba, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (10,71 ml, 54,02 mmoles) como una disolución en diclorometano (20 ml) durante un período de 15 min. Tras completar la adición se retiró el baño de hielos y se dejó la reacción en agitación a temperatura ambiente durante 3,5 a 4 horas. La mezcla de reacción bruta se concentró en vacío y posteriormente se purificó el aceite resultante por medio de cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, se cargó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 30 %/hexano; se realizó la elución con gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> del 15 % al 35 % en hexano) obteniéndose 8,46 g (68 %) de producto como un sólido cristalino de color amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,34 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,04 (dd, 1H, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,45 (s, 1H), 4,47 (sextuplete, 1H, J = 6,9 Hz), 1,89 (quintuplete, 2H, J = 6,9 Hz), 1,53 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,84 (t, 3H, J = 7,5 Hz), EM (IPA EV+) m/e 297 (M + 1, <sup>79</sup>Br), 299 (M + 1, <sup>81</sup>Br).

**1-Isopropil-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-H-indol (4, R1 = iPr)**

**Procedimiento DD:** Se cargó un matraz de 500 ml con acetato de potasio secado al vacío (37,50 g, 382,00 mmol), 3-bromo-1-isopropil-6-nitro-1H-indol, **3'** (32,40 g, 114,50 mmol), bis(pinacolato)diboro (40,71 g, 160,00 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12,75 g, 15,64 mmol) y dimetilsulfóxido anhidro (430 ml). Se calentó esta mezcla con un baño de aceite a 85 °C y la mezcla se dejó en agitación durante la noche. La mezcla de reacción de color oscuro se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con abundante agua y la mezcla acuosa resultante se extrajo con diclorometano. Se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El aceite impuro resultante se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (gel de sílice; se cargó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 30 %/hexano; se realizó la elución con gradiente de acetato de etilo del 2,5 % al 20 % en hexanos). El material de esta columna se pudo volver a purificar mediante cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> del 30 % al 60 % en hexano) proporcionando el producto (22,7 g, 60 %) como un sólido cristalino de color amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (s app., 1H), 8,03-8,04 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 4,69-4,79 (m, 1H), 1,56 (d, 6H, J = 6,7 Hz), 1,35 (s ancho, 12H), EM (IPA EV+) m/e 331 (M+1)

**5-(1-Isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-piridin-2-carbonitrilo (5, R1 = i-Pr, R3 = 2-cianopiridina)**

Este compuesto se preparó a partir de 1-isopropil-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (4, R1 = i-Pr) y 5-bromo-2-cianopiridina usando el **Procedimiento D** que se describe a continuación. EMBR (IPA EV+) = 307,0 (M + H).

Como alternativa, el grupo nitro se pudo convertir en la sulfonamida en el núcleo del indol para proporcionar compuestos intermedios que tenían la estructura como la del compuesto **100** en el esquema 1 anterior, utilizando ya sea el **Procedimiento H** como el **Procedimiento I** para 6-amino-1-isopropil-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-H-indol y N-[1-isopropil-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida (6, R1 = i-Pr, R3 = 3,4,5-trifluoro-fenilo, R6 = Me), respectivamente, que se describen a continuación.

**4-(1-Isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo (5, R1 = i-Pr, R3 = 4-benzonitrilo)**

**Procedimiento C:** Se combinaron 3-bromo-1-isopropil-6-nitro-1H-indol, **3'**, (350 mg, 1,24 mmol), tris-(dibencilideno)acetato de paladio (0) (110 mg, 0,12 mmol), tetrafluoroborato de tri-*t*-butil fosfonio (70 mg, 0,24), ácido 4-cianofenilborónico (364 mg, 2,48 mmol), fluoruro de potasio (216 mg, 3,72 mmol) y tetrahidrofurano (6 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno en un matraz de 50 ml. Se calentó la mezcla de reacción a 40 °C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. Se lavó la almohadilla de celite con acetato de etilo (200 ml). A continuación, se recogieron los filtrados y se concentraron. Se purificaron mediante precipitación o cristalización a partir de acetato de etilo dando 260,2 mg del compuesto del título (69 %). EMBR (IPA EV+) = 306,0 (M + H).

**Procedimiento R:** Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (58 mg, 0,05 mmol) a una suspensión de 3-bromo-1-isopropil-6-nitro-1H-indol (**3'**, R1 = i-Pr) (194,5 mg, 0,5 mmol), ácido arilborónico (0,75 mmol) y KF·2H<sub>2</sub>O (141 mg, 1,5 mmol) en 5 ml de [1,4]dioxano bajo N<sub>2</sub>. Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante la noche. Se evaporó el disolvente bajo vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (10 ml), a continuación se lavó con agua

(5 ml). La concentración de la fase orgánica y la purificación usando cromatografía en columna dio los compuestos deseados (50-80 %).

### 2-Fluoro-4-(6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo (9F)

5 A. Se disolvieron 2-fluoro-4-bromobenzonitrilo (200 g, 990 mmol, 1,00 eq.) y borato de triisopropilo (228 g, 1188 mmol, 1,2 eq.) en 700 ml de THF y 1400 ml de tolueno. La mezcla se enfrió con un baño de hielo seco/acetona hasta una temperatura interna de -75 °C. Se añadió lentamente n-BuLi (396 ml de una disolución 2,5 M en hexanos) durante un período de 2 horas. Tras completar la adición, se produjo una suspensión fina de color rojo claro. La disolución se dejó en agitación a -74 °C durante 15 minutos, se dejó calentar la disolución hasta -20 °C y a continuación se inactivó con 1500 ml de HCl 2,5 M. Se dejó calentar la disolución hasta temperatura ambiente. Se separaron las fases, se extrajo la capa acuosa con EtOAc, se secaron las fases orgánicas combinadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío dando un sólido de color marrón claro. Se trituró el sólido con hexano y se transfirió a un embudo de vidrio sinterizado. Se aclaró con hexano una vez más hasta obtener un filtrado de color amarillo pálido. El sólido de color marrón claro se sometió a agitación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> frío y se filtró. Se aclaró con un pequeño volumen de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dando un sólido de color blancuzco y un filtrado marrón. Se secó el sólido en un horno de vacío a 40 °C y se secó dando 112 g (679 mmol, 69 %) de ácido 3-fluoro-4-cianofenilborónico como un sólido blancuzco.

10 B. 4-(1-Bencenosulfonil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2-fluoro-benzonitrilo a partir de 1-bencenosulfonil-3-bromo-6-nitro-1H-indol, 7, y ácido 3-fluoro-4-cianofenilborónico utilizando el Procedimiento AA: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, [(t-Bu)<sub>3</sub>PH]BF<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, H<sub>2</sub>O. Se purificó por precipitación a partir de EtOAc/hexanos. Se eliminó el grupo protector bencenosulfonilo usando TBAF y THF como se describe a continuación para 4-(6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo (9). EMBR (API-ES) = 280,0 (M-1).

### 1-Isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-ilamina

25 **Procedimiento P:** Se añadió una disolución de 1-isopropil-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol, (4, R1 = i-Pr) (14,48 g, 43,88 mmol) en etanol a una suspensión de paladio al 5 % sobre carbono (1,44 g) y etanol en un hidrogenador catalítico Parr. Se colocó el contenido del hidrogenador bajo una atmósfera de hidrógeno a 413,69 kPa (60 psi) y se agitó en un agitador Parr a temperatura ambiente durante 18 horas. Tras 18 horas, se filtró el contenido del hidrogenador a través de una almohadilla de celite y se concentró el filtrado resultante en vacío. El material bruto cristalino resultante, de color rosa claro, (11,84 g, 90 %) se pudo utilizar sin otra purificación. RMN de <sup>1</sup>H (DSMO-d<sub>6</sub>) δ 7,39 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,41 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, 1,8 Hz), 4,73 (s ancho, 2H), 4,37 (septuplete, 1H, J = 6,8 Hz), 1,37 (d, 6H, J = 6,8 Hz), 1,23 (s ancho, 12H), EM (IPA EV+) m/e 301 (M+1).

### N-[1-Isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-H-indol-6-il]-metanosulfonamida (4-A, R1 = i-Pr, R6 = Me).

35 **Procedimiento I:** Se cargó un matraz de base redonda con 1-isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-ilamina (11,83 g, 39,43 mmol), diclorometano (400 ml) y piridina (6,40 ml, 78,87 mmol). Se enfrió la disolución resultante a 0 °C; mientras se agitaba lentamente se añadió cloruro de metanosulfonilo (12,20 ml, 157,73 mmol). La reacción se dejó en agitación durante la noche y alcanzar la temperatura ambiente. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se extrajo la capa acuosa resultante con diclorometano. Se combinaron los extractos combinados, se lavaron los extractos combinados con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. El sólido resultante se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (gel de sílice; gradiente de diclorometano del 65 % al 40 100 % en hexano, a continuación gradiente de acetato de etilo al 2,5 % en diclorometano) dando 12,0 g (80%) del producto en forma de espuma sólida de color rosa claro. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 6,88 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 1,9 Hz), 6,38 (s ancho, 1H), 4,56 (septuplete, 1H, J = 6,8 Hz), 2,91 (s, 3H), 1,49 (d, 6H, J = 6,8 Hz), 1,34 (s, 12H), EM (ES-) m/e 377 (M-1).

### 1-Isopropil-6-nitro-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-1H-indol (5, R1 = i-Pr, R3 = 3,4,5-trifluoro-fenilo)

50 **Procedimiento D:** Se combinaron 1-isopropil-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (4, R1 = i-Pr) (328 mg, 0,98 mmol), cloruro de litio (125 mg, 2,94 mmol), 3,4,5-trifluorobromobenceno (240 µl, 1,96 mmol), tolueno (4 ml), etanol (4 ml) y carbonato de sodio acuoso 2M (1,7 ml, 3,43 mmol) en un matraz de 50 ml equipado con un condensador de reflujo. Se colocó el matraz bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (58 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. La disolución se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó la almohadilla con acetato de etilo (50 ml). Se lavaron los filtrados combinados con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La disolución orgánica resultante se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. Se concentró el filtrado y se adsorbió el residuo resultante sobre gel de sílice. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano en hexano (al 2-50 % v/v) dando 140,7 mg del compuesto del título (43 %). EMBR (IPA EV+) = 335,0 (M+H).

**4-(1-Isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-ftalonitrilo (5, R1 = i-Pr, R3 = ftalonitrilo)**

**Procedimiento O:** Se colocó 1-isopropil-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol **4** (107 mg, 0,324 mmol), 4-yodoftalonitrilo (246 mg, 0,968 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (11 mg, 0,049 mmol) y triciclohexilfosfina (22 mg, 0,078 mmol) en un matraz de 50 ml bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió acetonitrilo (4 ml) y se hizo burbujear nitrógeno a través de la disolución durante 15 minutos. Se añadió fluoruro de cesio (446 mg, 2,936 mmol), se colocó el recipiente de reacción en un baño de aceite que se calentó previamente a 90 °C y se agitó durante 30 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (15 ml) y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 ml). La disolución orgánica resultante se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. Se trituró el residuo resultante con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y hexanos dando 102 mg del compuesto del título (95 %) como un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,705 (s, 1H), 8,640 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,506 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,280 (dd, 1H, J = 1,8, 8,5 Hz), 8,191 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 8,137 (d, 1H, 7 = 8,5 Hz), 8,015 (dd, 1H, 7 = 2,1, 9,1 Hz), 5,072 (quintuplete, 1H, 7 = 6,7 Hz), 1,511 (d, 6H, 7 = 6,7 Hz).

**4-(1-Isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-3-metil-5-carbonitrilo-tiofen-2-ilo (5, R1 = i-Pr, R3 = 3-metil-5-carbonitrilo-tiofen-2-ilo)**

**Procedimiento AA:** Se combinaron 1-isopropil-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (**4**, R1 = i-Pr) (1,1 g, 1,00 equivalente; 3,5 mmoles), 5-bromo-4-metil-2-tiofeno carbonitrilo (0,7 g; 1,00 equivalente; 3,5 mmoles) y carbonato de potasio (1,0 g, 2,2 equivalentes; 7,6 mmoles) en THF (10 ml) y agua (5 ml). Se hizo burbujear la mezcla con N<sub>2</sub> durante 20 minutos con un flujo constante de N<sub>2</sub> subsuperficial. A continuación, se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (158 mg, 0,05 equivalentes; 170 μmoles) y tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (101 mg, 0,1 equivalentes, 350 μmoles) y la mezcla se calentó a 40 °C y se selló bajo N<sub>2</sub>. Se controló la reacción mediante TLC (EtOAc al 30 %/hex); cuando no quedó más material de partida, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadieron 10 ml de acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua, a continuación con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se eliminó el MgSO<sub>4</sub> por filtración y se concentró el filtrado en vacío dando un sólido. Se recrystalizó el sólido a partir de diclorometano/hexanos. Rendimiento: 0,789 g (70 %). EMBR (IPA EV+) = 326,0 (M+H).

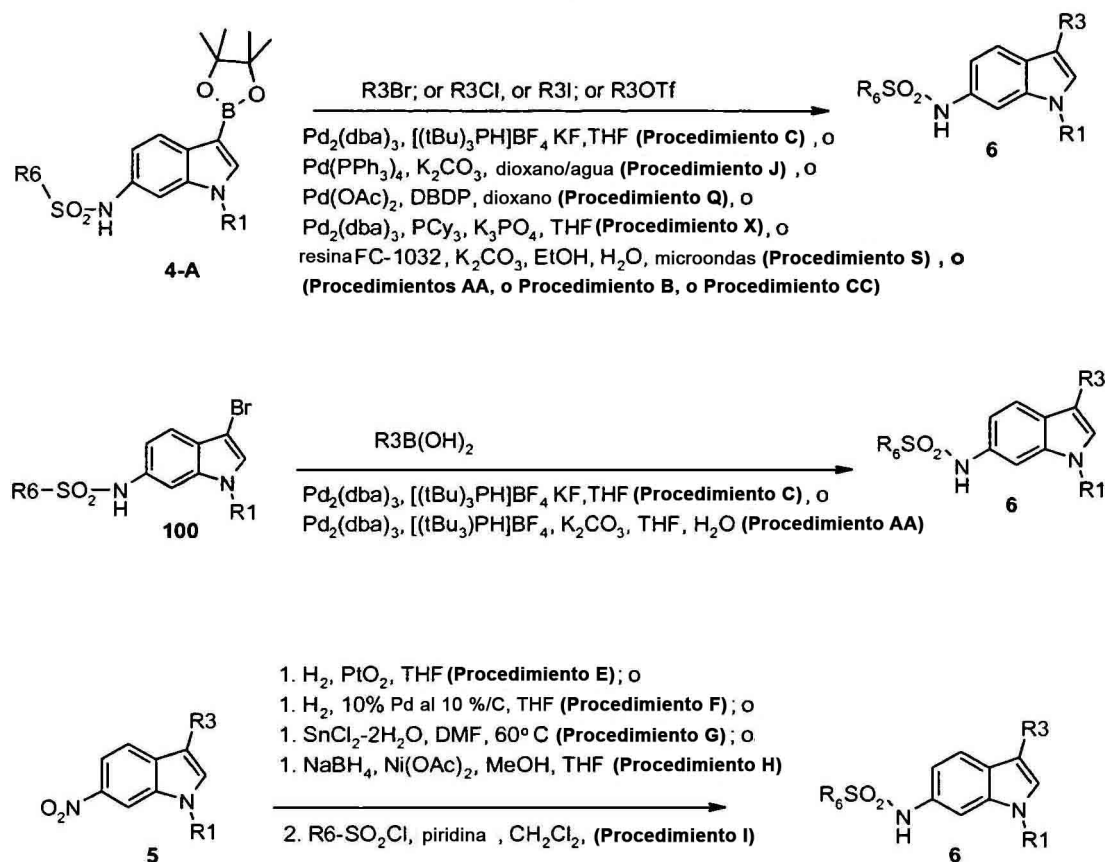
**1-Isopropil-3-[5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiofen-2-il]-6-nitro-1H-indol**

**Procedimiento CC:** En un matraz de 50 ml equipado con un condensador de reflujo, se combinaron 1-isopropil-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (**4**, R1 = i-Pr) (700 mg, 2,1 mmol), 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-metil-1H-tetrazol (466 mg, 1,9 mmol), tris-(dibencilidenacetona) di-paladio (0) (17 mg, 0,019 mmol) y triciclohexilfosfina (13 mg, 0,0047 mmol) en dioxano (5,5 ml). Se desgasificó bajo atmósfera de nitrógeno tres veces; a continuación se añadió fosfato de potasio acuoso 1,3 M (2,5 ml, 3,2 mmol) en un matraz de 50 ml equipado con un condensador de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml); a continuación se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo (10 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se eliminaron los sólidos por filtración y el filtrado se concentró en vacío. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos dando 0,3 g (39 %) del material del título. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,39 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, 7 = 9,1 Hz), 8,02 (d, 1H, 7 = 9,1 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, 7 = 3,9 Hz), 4,79 (quintuplete, 1H, 7 = 6,5 Hz), 4,37 (s, 3H), 1,62 (d, 6H, J = 6,5 Hz).

**Síntesis general de indoles para su uso en la presente invención**

El Esquema 2 siguiente ilustra más las estrategias sintéticas para la preparación de indoles 6 a partir de los intermedios de indol preparados anteriormente. Algunos de los procedimientos enumerados en negrita en el Esquema se han descrito anteriormente; otros procedimientos se describen a continuación, después del Esquema.

Esquema 2



#### 4 - (6-amino-1-isopropil-1H-indol-3-il)-benzonitrilo

5 **Procedimiento E:** Se colocó 4-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo (4, R1 = i-Pr, R3 = 4-benzonitrilo) 250 mg, 0,82 mmol) en un matraz de 50 ml y se añadió una suspensión de óxido de platino (II) (16 mg) en tetrahidrofurano (9 ml). Se colocó la reacción bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó hasta que se consumió el material de partida. Se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó la almohadilla con acetato de etilo (50 ml). Se concentraron los filtrados combinados dando 225,0 mg del compuesto del título (99 %). EMBR (IPA EV+) = 276,0 (M+H).

#### 10 5 -(6-Amino-1-isopropil-1H-indol-3-il)-piridin-2-carbonitrilo

15 **Procedimiento F:** Este compuesto se pudo preparar a partir de 5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-piridin-2-carbonitrilo (4, R1 = i-Pr, R3 = 5-(2-cianopiridina)) de una manera sustancialmente similar a la descrita inmediatamente antes para 4-(6-amino-1-isopropil-1H-indol-3-il)-benzonitrilo excepto que puede utilizarse Degussa tipo E101 NE/W con paladio al 10 % sobre carbón activado en lugar del óxido de platino (II) del Procedimiento E. EMBR (IPA EV+) = 277,0 (M+H).

#### 15 5-(6-Amino-1-isopropil-1H-indol-3-il)-tiofeno-2-carbonitrilo

20 **Procedimiento G:** Se añadió N,N-dimetilformamida (2 ml) y dicloruro de estaño (II) dihidrato (992 mg, 4,40 mmol) a un matraz de 50 ml cargado con 5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-tiofeno-2-carbonitrilo (4, R1 = i-Pr, R3 = 2-ciano tiofeno), (136,3 mg, 0,44 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se calentó a 60 °C y se agitó durante 45 minutos. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 ml). Se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó la almohadilla con acetato de etilo (100 ml). Se lavaron los filtrados combinados con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml), agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se filtró. Se concentró el filtrado dando 107,9 mg del compuesto del título (87 %). EMBR (IPA EV+) = 282,0 (M+H).

#### 25 6-Amino-1-isopropil-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-1H-indol

25 **Procedimiento H:** Se combinaron 1-isopropil-6-nitro-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-1H-indol (4, R1 = i-Pr, R3 = 3,4,5-trifluoro-benceno) (136,1 mg, 0,41 mmol), acetato de níquel(II) tetrahidrato (204 mg, 0,82 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml) y metanol (2,5 ml) en un matraz de 50 ml. Se añadió borohidruro de sodio (62 mg, 1,64 mmol) en pequeñas



porciones. Una vez finalizado el desprendimiento de gas, se inactivó la reacción con cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml), se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml), agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Este material se pudo utilizar sin otra purificación en la siguiente preparación.

5 **N-[1-Isopropil-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida (6, R1 = i-Pr, R3 = 3,4,5 -trifluorofenilo, R6 = Me)**

**Procedimiento I:** Se combinaron 6-amino-1-isopropil-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-1H-indol (116,6 mg, 0,38 mmol), preparado como se describió inmediatamente antes, diclorometano (3,0 ml) y piridina (62 µl, 0,76 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno en un matraz de 25 ml. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (33 µl, 0,42 mmol). Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente mientras se agitaba durante 3 horas. Se inactivó la reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml), se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró. Se concentró el filtrado y se adsorbió el producto bruto sobre gel de sílice. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en diclorometano (al 0-5 % v/v) dando 95,1 mg del compuesto del título (61 %). EMBR (IPA EV+) = 383,0 (M+H).

10 **N-[3-(5-Cloro-tiofen-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida (6, R1 = i-Pr, R3 = 5-cloro-tiofen-2-ilo, y R6 = metilo)**

**Procedimiento J:** Se colocó N-[1-isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida (266 mg, 0,70 mmol), carbonato de potasio (242 mg, 1,75 mmol), 2-bromo-5-cloro-tiofeno (207 mg, 1,05 mmol), dioxano (6 ml) y agua (1 ml), seguido por la adición de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (20 mg, 0,018 mmol) en un tubo sellado bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante la noche, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó la mezcla resultante de manera secuencial con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo bruto se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano y acetato de etilo (gradiente) dando 89 mg (34 %) del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,35 (s, 1H), 6,97 (dd, 1H, J = 2,0, 8,6 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 4,50 a 4,67 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,52 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Como alternativa, el sustituyente R3 puede unirse a la posición 3 del indol utilizando el **Procedimiento Q** que se describe a continuación para N-[3-(2-ciano-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida (6, R1 = i Pr, R3 = 2-cianofenilo, R6 = Me).

30 **N-[3-(2-Ciano-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida (6, R1 = i Pr, R3 = 2-cianofenilo, R6 = Me)**

**Procedimiento Q:** Se añadió N-[1-isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida (50,0 mg, 0,132 mmoles), 4-bromo-3-metil-benzonitrilo (51,8 mg, 0,264 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4,25 mg, 0,018 mmoles; 4,25 mg), 2-(difenilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (11,5 mg, 0,030 mmoles), fosfato de potasio (84,2 mg, 0,396 mmoles) y 1,4-dioxano (1,00 ml) a un recipiente de microondas de 10 ml equipado con una varilla de agitación. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, a continuación se selló el recipiente con un tapón. Se colocó el recipiente en un reactor de microondas a 150 °C durante 15 minutos a una potencia de 250 W. Se controló la reacción mediante CL/EM. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. Se extrajo la mezcla resultante en acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y salmuera. Se secó la disolución resultante sobre sulfato de sodio (granulado) y se concentró en vacío. Se disolvió el sólido resultante en diclorometano y se purificó en un cromatotrón (placa de gel de sílice de 1 mm) eluyendo con gradiente de acetato de etilo al 0-2 % en diclorometano. Puede ser necesario purificar por segunda vez. Esta vez se purificó el material con gradiente acetato de etilo al 30-40 % en hexano proporcionando N-[3-(4-ciano-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida, 35 mg (75 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (s, 1H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,25 (s, 1H), 6,9 (dd, 1H, J = 8,4, 1,7 Hz), 6,52 (s, 1H), 4,65 (septuplete, 1H, J = 6,7 Hz), 2,98 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,55 (d, 6H, J = 6,7 Hz), EM (ES-) m/e 377 (M-1).

45 **N-13-(2-tioamida-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida (6, R1 = i Pr, R3 = 2-tioamida, R6 = Me)**

El sustituyente ciano (o nitrilo) de N-[3-(2-ciano-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida se puede modificar a un grupo tioamida derivado utilizando el reactivo de Lawesson de acuerdo con un procedimiento modificado descrito en: Thomsen y col. Org. Synth. 1984, 62, 158; K. Clausen y col. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1984, 785; y Shabana, R., Meyer, H. J.; and Lawesson, R.-O. Phosphorus and Sulfur. 1985, 25, 297.

**Ejemplo 178 N-[3-(6-ciano-5-fluoro-piridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida**

**Procedimiento X:** Se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de una mezcla de N-[1-isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida (0,186 g, 0,493 mmol), 5-bromo-2-ciano-3-fluoropiridina (0,090 g, 0,448 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,3 M) (0,60 ml) y dioxano (1,2 ml) durante 5 minutos. Se añadió triciclohexilfosfina (3,0 mg, 0,011 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4,1 mg, 0,0045 mmol). Se selló el tubo y se agitó a 100 °C durante 18 horas. Tras

enfriar hasta temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en gel de sílice dando 0,112 g (rendimiento del 67 %) del compuesto del título, EM: 373,0 (M+H)

#### **N-[3-(3,5-Difluoro-4-hidroximetil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida**

5 **Procedimiento S:** Se pesaron N-(3-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)-metanosulfonamida (100 mg, 0,302 mmol) y ácido 2-fluoropiridin-4-borónico (42,5 mg, 0,302 mmol) en un vial de microondas de 10 ml. Se añadió etanol (4 ml) y la disolución de carbonato de potasio 1 N (847,4 mg, 0,362 ml, 0,362 mmol). Se añadió la resina FC-1032 (19,3 mg, 9,1 µmol, 0,47 mmol/g) y se colocó el tapón del vial. Se sometió a microondas a 110 °C durante 15 minutos. La reacción se filtró y se concentró en vacío. Se purificó por medio de Isco sobre sílice (EtOAc al 0-50%/hexanos). Se concentró dando el compuesto del título (127 mg, 55 %). La RMN de <sup>1</sup>H (DMSO) fue coherente con el producto.

A continuación se describen las síntesis de diversos sustituyentes que se pueden unir a la posición 3 o a la posición N-1 del indol.

15 **Amida del ácido 3-amino-5-bromo-piridin-2-carboxílico:** Se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,663 g, 17,5 mmol) en pequeñas porciones a una disolución en metanol (50 ml) de 5-bromo-2-ciano-3-nitropiridina (2,00 g, 8,77 mmol) y acetato de níquel (II) tetrahidrato (4,37 g, 17,5 mmol) a 0 °C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió agua y EtOAc. Se hizo pasar la mezcla a través de una almohadilla de celite. Se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos de EtOAc combinados sobre MgSO<sub>4</sub>. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía de gel de sílice dando 0,75 g (rendimiento del 40 %) de la amida del ácido 3-amino-5-bromo-piridin-2-carboxílico. EM 216,0/218,0 (M+H)

20 **Amida del ácido 5-bromo-3-fluoro-piridin-2-carboxílico:** Se agitó una disolución de amida del ácido 3-amino-5-bromo-piridin-2-carboxílico (0,75 g, 3,47 mmol) y tetrafluoroborato de nitrosonio (0,487 g, 4,16 mmol) en diclorometano (50 ml) a 23 °C durante 18 horas. Se evaporó el disolvente. Se formó el azeótropo del residuo con tolueno. Se suspendió el residuo en tolueno (20 ml) y se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 10 al 100 %/hexano) dando la amida del ácido 5-bromo-3-fluoro-piridin-2-carboxílico (0,378 g, 50 %). EM: M+H = 221,0.

30 **5-Bromo-2-ciano-3-fluoro-piridina:** Se agitó una mezcla de amida del ácido 5-bromo-3-fluoro-piridin-2-carboxílico (0,375 mg, 1,71 mmol) y NaCl (0,120 g, 2,05 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Tras 15 minutos, se añadió POCl<sub>3</sub> (0,795 ml, 8,55 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se purificó el producto bruto usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0% al 50%/hexano) produciendo 0,25 g (rendimiento del 73 %) de 5-bromo-2-ciano-3-fluoro-piridina.

35 **5-Bromo-2-ciano-3-metoxi-piridina:** Se mezclaron metóxido de sodio (141 mg, 2,61 mmol) y 5-bromo-2-ciano-3-fluoro-piridina (105 mg, 0,52 mmol) en THF (5 ml) y se sometió a reflujo durante 18 horas. Se añadió disolución de tampón de fosfato de pH 7 y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos de EtOAc sobre MgSO<sub>4</sub>. Se eliminó el agente desecador y se evaporó el filtrado. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con EtOAc/hexano (del 0 % al 30 %) dando 77 mg (rendimiento del 69 %) de 5-bromo-2-ciano-3-metoxi-piridina.

40 **5-Bromo-2-ciano-3-cloro-piridina:** Se añadió NaNO<sub>2</sub> (83,0 mg, 1,20 mmol) a una suspensión de 3-amino-5-bromo-2-cianopiridina (198 mg, 1,00 mmol) en HCl al 37 % (2,00 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml) a 0 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadió polvo de cobre (15 mg) y la mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfrió, se inactivó con hielo y se alcalinizó con NaOH 5N. Se extrajo con EtOAc y se lavó el extracto orgánico con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con (EtOAc del 0 % al 30 %/hexanos) dando 110 mg (rendimiento del 50 %) de 5-bromo-2-ciano-3-cloro-piridina.

45 **4-Bromo-naftalen-1-carbonitrilo:** Se sometió a ultrasonido una suspensión de 4-bromo-naftalen-1-ilamina (0,974 g, 4,386 mmol) en agua (6 ml) y HCl concentrado (2 ml) durante 10 minutos. La suspensión resultante se enfrió hasta 0 °C. Se añadió lentamente nitrito de sodio (0,336 g, 4,869 mmol) en agua (2 ml) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 5 °C. Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos y a continuación se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido. Se añadió la disolución resultante en porciones a una disolución de cianuro de potasio (0,717 g, 11,010 mmol) y cianuro de cobre (0,464 g, 5,181 mmol) en agua (10 ml). Se formó un precipitado. Se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C durante 30 minutos, a continuación se extrajo la mezcla de reacción acuosa con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavó de manera secuencial con agua (30 ml), cloruro de amonio saturado (30 ml) y bicarbonato de sodio (30 ml). Se secaron las fases orgánicas resultantes con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se eliminaron los sólidos por filtración y se concentró el filtrado en vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de resolución rápida con un gradiente de hexanos hasta acetato de etilo al 20 % en hexanos dando 0,864 g (85 %) de 4-bromonaftaleno-1-carbonitrilo como un sólido marrón claro. RMN de <sup>1</sup>H (CCl<sub>3</sub>) δ 8,314 (dd, 1H, J = 2,4, 7,0 Hz), 8,235 (dd, 1H, J = 2,4, 7,0 Hz), 7,836 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,728 (m, 3H).

- 5 **4-Bromo-2-fluoro-benzamida:** Se cargó un matraz con alúmina ácida ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) (3,03 g, 29,718 mmol) y ácido metanosulfónico (10 ml). Se calentó la disolución resultante a 120 °C y se añadió de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (2,00 g, 9,999 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, a continuación se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (50 ml). Se extrajo la mezcla acuosa con diclorometano (3 x 30 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; se eliminaron los sólidos por filtración y el filtrado se concentró en vacío, dando 2,14 g (98 %) de 4-bromo-2-fluoro-benzamida como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,706 (d, 2H, J = 21,1 Hz), 7,598 (dd, 1H, J = 1,9, 10,1 Hz), 7,557 (dd, 1H, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,446 (ddd, 1H, J = 0,4, 1,9, 8,1 Hz).
- 10 **5-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-1H-tetrazol:** Se cargó un matraz con 4-bromo-2-fluoro benzonitrilo (3,0 g, 15,0 mmol) y azidotributilestaño (10 g, 30,0 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 24 horas, a continuación se enfrió la mezcla de reacción y se diluyó con 15 ml de éter dietílico. Se vertió la disolución resultante en 15 ml de éter dietílico saturado con ácido clorhídrico gaseoso. Se eliminó el sólido resultante por filtración y se lavaron los sólidos con hexanos dando 3,1 g (85 %) del material del título. EMBR (IPA EV+) = 243,0 (M+H).
- 15 **5-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-1-metil-H-tetrazol:** Se añadió DMF seco a hidruro de sodio (0,2 g, 4,8 mmol), que se lavó previamente tres veces con hexanos. Se enfrió la suspensión resultante a 0 °C y se añadió 5-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1H-tetrazol (1,0 g, 4,4 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante 30 minutos, a continuación se añadió yoduro de metilo (0,68 g, 4,8 mmol) y se siguió agitando la reacción a temperatura ambiente; la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la reacción se inactivó con  $\text{NaHSO}_4$  al 10 % (50 ml), se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo (25 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . Los sólidos se eliminaron por filtración y se concentró el filtrado en vacío. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexanos dando 0,68 g (65 %) del material del título. EMBR (IPA EV+) = 239,0 (M+H).
- 20 **5-Bromo-4-metil-2-tiofeno carboxamida:** Se combinó 5-bromo-4-metil-2-tiofeno carboxilato de metilo (5,0 g, 1,0 equivalente, 21,2 mmol) y  $\text{NH}_3$  7 N en MeOH (50 ml) en un matraz. Se calentó la mezcla en un tubo sellado a 100 °C durante 18 horas. Se purificó el residuo sobre gel de sílice usando elución con EtOAc al 30%/hexanos en etapas hasta la elución con EtOAc al 80 %/hex. Se aislaron 0,7 g (64 %). EMBR (IPA EV+) = 221,8 (M+H).
- 25 **5-Bromo-4-metil-2-tiofeno carbonitrilo:** En un matraz se combinaron 5-bromo-4-metil-2-tiofeno carboxamida (1,2 g, 1,0 equivalente, 5,4 mmol) y  $\text{POCl}_3$  (30 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se purificó el residuo sobre gel de sílice mediante elución con EtOAc al 30 %/hexanos proporcionando el compuesto del título (0,7 g, 64 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,27 (s, 1H), 2,17 (s, 3H).
- 30 **4-Bromo-3-metil-2-tiofeno carboxamida:** En un matraz se combinaron ácido 4-bromo-3-metil-2-tiofeno carboxílico (2,0 g, 1,0 equivalente, 9,0 mmol) y cloruro de tionilo (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se concentró en vacío y a continuación se suspendió el residuo en  $\text{NH}_3$  7N en MeOH (50 ml). Se agitó durante 1 hora. Se concentró en vacío dando 1,9 g (100 %) del compuesto del título. EMBR (IPA EV+) = 221,8 (M+H).
- 35 **4-Bromo-3-metil-2-tiofeno carbonitrilo:** Se disolvió 4-bromo-3-metil-2-tiofeno carboxamida en 30 ml de  $\text{POCl}_3$  y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación se concentró la reacción en vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 5 %/hexano) dando el compuesto del título (0,9 g, 49 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,44 (s, 1H), 4,40 (s, 3H).
- 40 **4-Bromo-2-fluoro-6-metoxi-benzonitrilo: Procedimiento DF1.** Se disolvió 4-bromo-2,5-difluoro-benzonitrilo (1,5 g, 6,9 mmol) en THF (10 ml). Se añadió NaOMe (1,9 g, disolución al 25 % en peso en MeOH, (8,3 mmol)). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró en vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-50 %/hexanos/30 min). Se concentraron las fracciones seleccionadas en vacío proporcionando el compuesto del título (1,5 g, 94 %) como un sólido blanco. La RMN de  $^1\text{H}$  es coherente con la estructura. TLC (EtOAc al 20 %/hexanos) Fr = 0,28.
- 45 **4-Bromo-2-fluoro-6-metoxi-benzaldehído: Procedimiento DF2.** Se disolvió 4-bromo-2-fluoro-6-metoxi-benzonitrilo (1,15 g, 5,0 mmol) en diclorometano (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DIBAL (6,0 ml, 1,0 N en cloruro de metileno 1,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 1 hora a 0 °C. Se añadió HCl 5N (20 ml) y se agitó la disolución resultante durante aproximadamente 10 minutos. Se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró en vacío. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-50 %/hexanos/30 minutos). Se concentraron las fracciones seleccionadas en vacío sin calor proporcionando el compuesto del título (485 mg, 44 %) como un sólido blanco. La RMN de  $^1\text{H}$  es coherente con la estructura.
- 50 **5-Bromo-2-difluorometil-1-fluoro-3-metoxi-benceno: (Procedimiento DF3).** Se disolvió 4-bromo-2-fluoro-6-metoxi-benzaldehído (485 mg, 2,0 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadió DAST (0,3 ml, 2,2 mmol) y se sometió a reflujo durante la noche en un tubo sellado. Se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió directamente al cartucho de carga para cromatografía en gel de sílice. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-50 %/hexanos/30 minutos) y se concentró en vacío dando el compuesto del título (353 mg, rendimiento
- 55

del 70 %) como un aceite incoloro. TLC (EtOAc al 20 %/hexanos) Fr = 0,50. La RMN de  $^1\text{H}$  es coherente con la estructura.

5 **2-Bromo-5-etinil-trimetil-silano-piridina:** Se sometió a reflujo una mezcla de 2-bromo-5-yodo-piridina (1 g, 3,5 mmol), etinil-trimetil-silano (360 mg, 3,67 mmol), yoduro de cobre (I) (20 mg, 0,1 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (121 mg, 0,01 mmol) en trietilamina (10 ml) bajo  $\text{N}_2$  en un tubo sellado durante 3 días. Se evaporó el disolvente. La purificación del residuo bruto usando cromatografía en gel de sílice dio 800 mg (90 %) del producto deseado.

10 **4-Bromo-2-tiofenocarbonitrilo:** Se sometió a reflujo ácido 4-bromo-2-tiofenocarboxílico (960 mg, 4,63 mmol) en  $\text{SOCl}_2$  (5 ml) durante 1 hora. Se evaporó el exceso de  $\text{SOCl}_2$ . Se añadió THF (5 ml) al residuo. Se dejó gotear lentamente la disolución resultante en  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado (15 ml) en un baño de hielo. Se agitó la mezcla durante la noche. La mezcla se concentró, a continuación se añadió EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró en vacío. Se añadió NaCl (307 mg, 5,26 mmol) y diclorometano (10 ml) al residuo y se sometió a reflujo durante 30 minutos. Tras la adición de  $\text{POCl}_3$  (3,36 g, 21,9 mmol), la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ , salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró en vacío proporcionando 753 mg del producto deseado.

20 **4-Bromo-2,6-dimetil-benzonitrilo:** Se colocó 4-bromo-2,6-dimetil-fenilamina (4,49 g, 22,4 mmol), agua (25 ml) y ácido clorhídrico concentrado (8,0 ml) en un matraz de tres bocas y se sometió a ultrasonido hasta la formación de una suspensión fina. Se enfrió la suspensión a 0 °C y se añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (1,67 g, 24,2 mmol) en agua (5 ml) para mantener una temperatura de reacción inferior a 5 °C. Tras completar la adición, la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se neutralizó cuidadosamente la reacción con bicarbonato de sodio sólido. Se añadió la reacción neutralizada en porciones a un matraz de base redonda que contenía cianuro de cobre (I) (2,42 g, 27,0 mmol), cianuro de potasio (3,65 g, 56,1 mmol) y agua (25 ml) a 70 °C. Se agitó la disolución resultante durante 30 minutos a 70 °C. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se extrajo con tolueno (75 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. Se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (acetato de etilo del 2 % al 20 % en hexano) dando 4-bromo-2,6-dimetil-benzonitrilo (3,36 g, 15,99 mmol, 71 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (s, 1H), 2,46 (s, 6H).

30 **4-Bromo-2-cloro-6-metil-benzonitrilo:** Se preparó sustancialmente de la misma manera que el 4-bromo-2,6-dimetil-benzonitrilo a partir de 4-bromo-2-cloro-6-metil-fenil amina. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,52 (s, 1H), 7,38 (s, 1H) 2,53 (s, 3H).

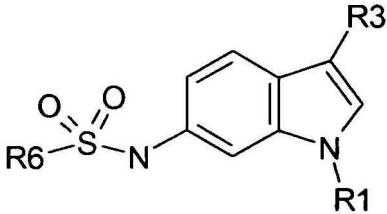
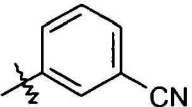

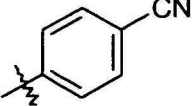
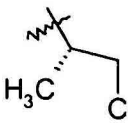
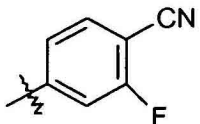
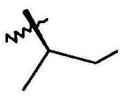
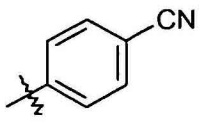

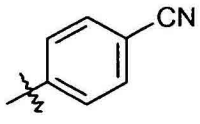

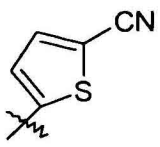

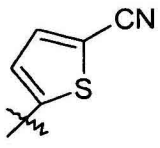

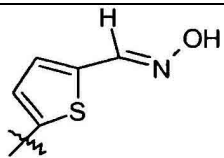
**4-Bromo-2,6-dicloro-benzonitrilo:** Se preparó sustancialmente de la misma manera que el 4-bromo-2,6-dimetil-benzonitrilo a partir de la fenil amina. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59 (s, 2H).

35 **4-Bromo-3-metoxi-benzonitrilo:** Se preparó sustancialmente de la misma manera que el 4-bromo-2,6-dimetil-benzonitrilo a partir de la fenil amina. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, 1,8 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 3,91 (s, 3H).

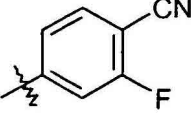

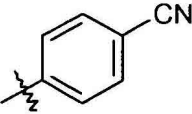
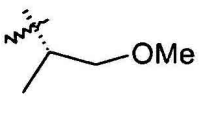
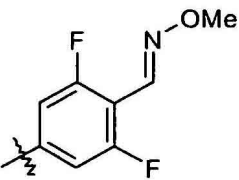
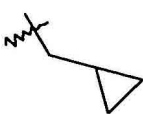
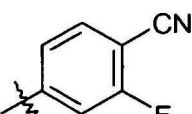

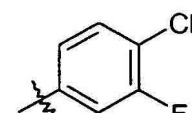
**4-Bromo-2-fluoro-5-metil-benzonitrilo:** Se preparó sustancialmente de la misma manera que el 4-bromo-2,6-dimetil-benzonitrilo. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

40 Los compuestos listados a continuación en la Tabla 1 se pueden preparar a partir de compuestos que tienen la estructura general de una estructura con núcleo indol ilustrada como Intermedio **2** según los procedimientos indicados anteriormente.

Tabla 1

Compuestos preparados a partir del intermedio 2						
						
Ej	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
26	Me		Me	N-[3-(3-Ciano-fenil)-1-metil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	A, C, E, I	343,0 (M+NH <sub>4</sub> )
27			Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluorofenil)-1-ciclopentil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	B, D, G, I	415,1 (M+NH <sub>4</sub> )
31			Me	N-[1-((S)-sec-butil)-3-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	BB, D, G, I	403,3 (M+NH <sub>4</sub> )
46			ciclopropilo	N-[1-((R)-sec-butil)-3-(4-ciano-fenil)-1H-indol-6-il]-cicloprpanosulfonamida	BB, C, G, I	394,3 (M+H), 392,0 (M-H)
47			Me	N-[1-((R)-sec-Butil)-3-(4-ciano-fenil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	BB, C, G, I	368,0 (M+H)
49			Me	N-[1-sec-Butil-3-(5-ciano-tiofen-2-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	BB, AA, F, I	374,0 (M+1)
51			Me	N-[1-sec-Butil-3-(5-ciano-tiofen-2-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	BB, AA, F, I	374,0 (M+1)
52			Me	N-{1-sec-Butil-3-[5-(hidroximinometil)-tiofen-2-il]-1H-indol-6-il}-metanosulfonamida	BB, AA, F, I, Z-1*, Z-2	392,0 (M+H)

(continuación)

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
53	1-butilo		Me	N-[1-Butil-3-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	A, AA, F, I	384,0 (M-1)
57			Me	N-[1-sec-Butil-3-(4-ciano-fenil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	BB, C, F, I	385,0 (M+NH <sub>4</sub> )
62			Me	2,6-Difluoro-1-(N-metoximinil)-4-(1-(S-3-metoxipropan-2-il)-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-benceno	LL, DD, AA, G, I, Z-1*, Z-2	450,0 (M-H)
294			Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluorofenil)-1-ciclopropilmetil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	A, D, G, I	382,1 (M-H)
295			Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluorofenil)-1-isobutil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	A, C, F, I,	384,0 (M-H)

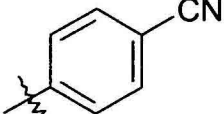
† A menos que se indique lo contrario, los datos analíticos se refieren a los datos de los espectros de masas.

‡ Prep. Procedimiento de preparación con referencia a los Esquemas 1-6 y a las descripciones experimentales que los acompañan.

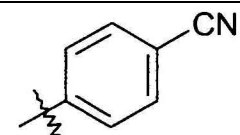
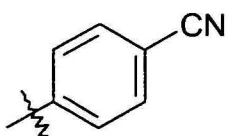
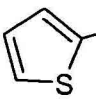
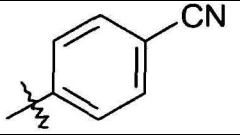
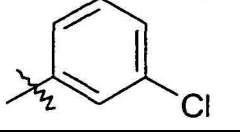
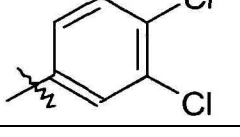
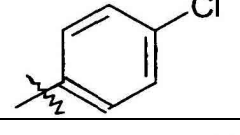
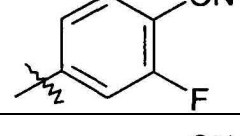
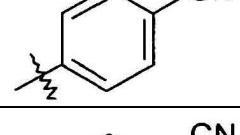
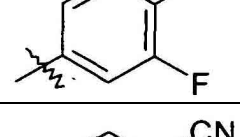
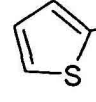
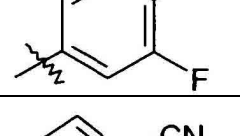
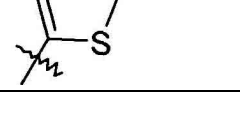
Los compuestos listados a continuación en la Tabla 2 pueden prepararse a partir de compuestos que tienen la estructura general de una estructura con núcleo indol ilustrada como Intermedio 3 según los procedimientos presentados anteriormente.

5

Tabla 2

Compuestos preparados a partir del intermedio 3						
Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
25	Me		Me	N-[3-(4-Cianofenil)-1-metil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, E, I	343,0 (M+NH <sub>4</sub> )

(continuación)

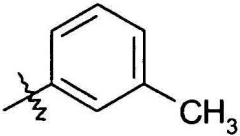
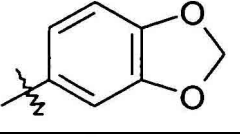
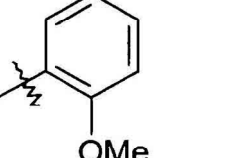
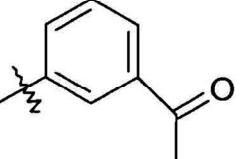
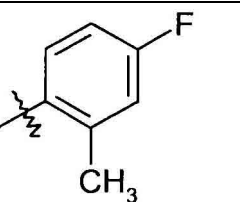
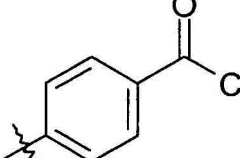
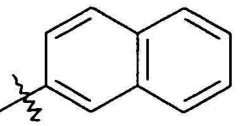
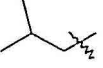
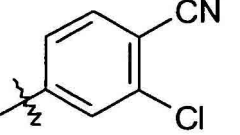
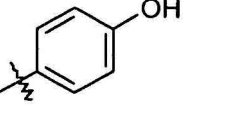
Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
29	<i>i</i> -Bu		Me	N-[3-(4-Cianofenil)-1-isobutil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, E, I	385,3 (M+NH <sub>4</sub> )
32	Me			[3-(4-Cianofenil)-1-metil-1H-indol-6-il]-amida del ácido tiofen-2-sulfónico	C, E, I,	411,0 (M+NH <sub>4</sub> )
33	Me		Et	[3-(4-Ciano-fenil)-1-metil-1H-indol-6-il]-amida del ácido etanosulfónico	ZXC, E, I	357,0 (M+NH <sub>4</sub> )
34	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3-Clorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, H, I	361,0 (M-1)
35	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(3,4-Diclorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, H, I	395,0 (M-1)
36	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Clorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, H, I	361,0 (M-1)
38	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, E, I	389,0 (M+NH <sub>4</sub> )
39	Me		ciclopropilo	[3-(4-Cianofenil)-1-metil-1H-indol-6-il]-amida del ácido ciclopanosulfónico	C, E, I	369,0 (M+NH <sub>4</sub> )
40	<i>i</i> -Pr			[3-(4-Ciano-3-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-amida del ácido tiofen-2-sulfónico	C, E, I	457,0 (M+NH <sub>4</sub> )
41	<i>i</i> -Pr		ciclopropilo	[3-(4-Ciano-3-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-amida del ácido ciclopanosulfónico	D, E, I	415,0 (M+NH <sub>4</sub> )
43	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(5-Cianotiofen-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, G, I	360,0 (M+H)

(continuación)

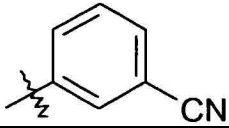
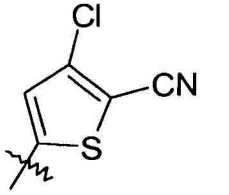
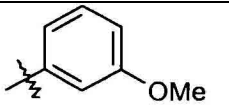
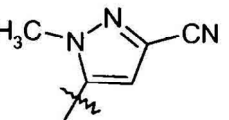
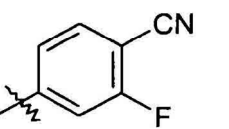
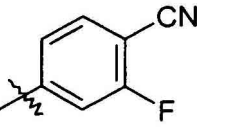
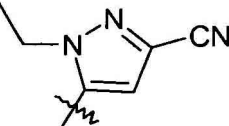
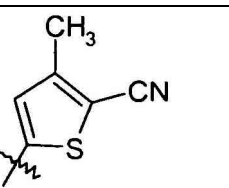
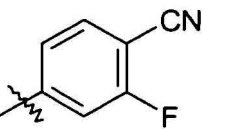
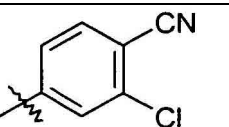
Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
56			Me	N-[3-(5-Cianotiofen-2-il)-1-isobutil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, G, I	374,0 (M+H)
60			Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluorofenil)-1-isobutil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, F, I	403,0 (M+NH <sub>4</sub> )
70			Me	Clorhidrato de N-[3-(6-ciano-piridin-3-il)-1-(1-etil-propil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, F, I	383,0
101			Me	Clorhidrato de (S)-N-[1-sec-butil-3-(6-ciano-piridin-3-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, F, I	369,0
102			Me	Clorhidrato de (R)-N-[1-sec-butil-3-(6-ciano-piridin-3-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, F, I	369,0
103			Me	N-[3-(6-cianopiridin-3-il)-1-ciclopentil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, F, I	381,3
104	Me		Me	N-(1-Metil-3-fenil-1H-indol-6-il)-metanosulfonamida	C, E, I	301,0 (M+H)
105	Me		Me	N-[3-(4-Metoxifenil)-1-metil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, E, I	331,0 (M+H)
106	i-Pr			[3-(4-Cianofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-amida del ácido tiofen-2-sulfónico	C, E, I	422,0 (M+H)
78	i-Pr		Me	N-[3-(5-Ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, F, I	357,0 (M+H)



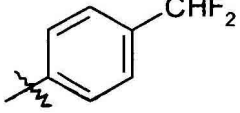
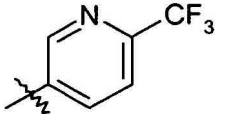

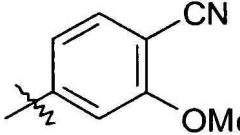

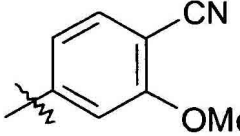

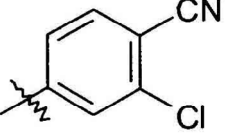

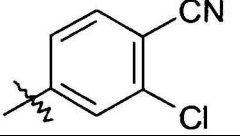
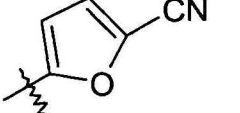
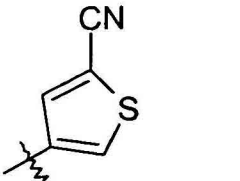
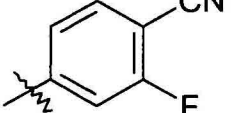
(continuación)

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
108	i-Pr		Me	N-(1-Isopropil-3-m-tolil-1H-indol-6-il)-metanosulfonamida	R, H, I	341,13 (M-H)
109	i-Pr		Me	N-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-isopropil-1H-indol-6-il)-metanosulfonamida	R, H, I	373,0 (M+H)
110	i-Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(2-metoxifenil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	R, H, I	359,14 (M+H)
111	i-Pr		Me	N-[3-(3-acetilfenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	R, H, I	371,47 (M+H)
112	i-Pr		Me	N-[3-(4-Fluoro-2-metilfenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	R, H, I	361,14 (M+H)
113	i-Pr		Me	N-[3-(4-acetilfenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	R, H, I	371,14 (M+H)
114	i-Pr		Me	N-(1-Isopropil-3-naftalen-2-il-1H-indol-6-il)-metanosulfonamida	R, H, I	379,15 (M+H)
116			Me	N-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1-isobutil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, G, I	419,0 (M+NH <sub>4</sub> )
93	i-Pr		Me	N-[3-(4-Hidroxifenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	R, H, I	345,13 (M+H)

(continuación)

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
117	i-Pr		Me	N-[3-(3-Cianofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-yl]-metanosulfonamida	C, F, I	354,0 (M+H)
118	i-Pr		Me	N-[3-(4-Cloro-5-cianotiofen-2-il)-1-isopropil]-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, G, I	411,0 (M+NH <sub>4</sub> )
119	i-Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(3-metoxifenil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	R, H, I	359,14 (M+H)
121	i-Pr		Me	N-[3-(5-Ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	***	358,0 (M+H)
122	i-Pr		iPr	[3-(4-Ciano-3-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-amida del ácido propano-2-sulfónico	D, G, I	417,0 (M+NH <sub>4</sub> )
123	i-Pr		Et	[3-(4-Ciano-3-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-amida del ácido etanosulfónico	D, G, I	403,3 (M+NH <sub>4</sub> )
124	i-Pr		Me	N-[3-(5-Ciano-2-etil-2H-pirazol-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-etanosulfonamida	***	372,15 (M+H)
125	i-Pr		Me	N-[3-(5-Ciano-4-metiltiofen-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	AA, G, I	374,09 (M+H)
126	i-Pr		Me	N-[3-(4-Cloro-3-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	AA, G, I	379,07 (M-H)
127	n-Pr		Me	N-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1-propil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, G, I	386,1 (M-H)

(continuación)

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
128	i-Pr		Me	N-[3-(4-Difluorometilfenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, F, I	377,1 (M-H)
129	i-Pr		Me	Clorhidrato de N-[1-isopropil-3-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, F, I	396,0 (M-H)
130			Me	(R)-N-[1-sec-Butil-3-(4-ciano-3-metoxifenil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, G, I	396,2 (M-H)
131			Me	(S)-N-[1-sec-Butil-3-(4-ciano-3-metoxifenil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, G, I	396,2 (M-H)
132			Me	(R)-N-[1-sec-Butil-3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, G, I	400,2 (M-H)
133			Me	(S)-N-[1-sec-Butil-3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, G, I	400,0 (M-H)
134	i-Pr		Me	N-[3-(5-Ciano-furan-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, F, I	342,2 (M-H)
135	i-Pr		Me	N-[3-(5-Ciano-tiofen-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, F, I	358,3 (M-H)
298	n-Bu		Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluorofenil)-1-propil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, G, I	389,3 (M+NH <sub>4</sub> )

(continuación)

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
297	<i>i</i> -Pr		ciclopropilo	N-[3-(5-Cianotiofen-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-amida del ácido ciclopropilsulfónico	AA, F, I	356,3 (M+H)
299			Me	N-[1-((R)-sec-Butil)-3-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, G, I	403,0 (M+NH <sub>4</sub> )
300	<i>i</i> -Pr		Me	N-{3-[3-fluoro-4-(hidroximinometil)-fenil]-1-isopropil-1H-indol-6-il}-metanosulfonamida	AA, G, I, Z-1*, Z-2*	

\*\*\* Véase Sección experimental

† A menos que se indique lo contrario, los datos analíticos se refieren a los datos de los espectros de masas.

‡ Prep. Procedimiento de preparación con referencia a los Esquemas 1-6 y a las descripciones experimentales que los acompañan.

\* Véanse Procedimientos Z-1 y Z-2 a continuación.


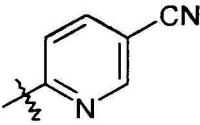
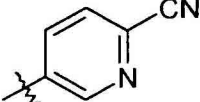
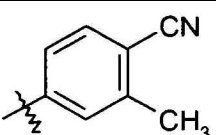
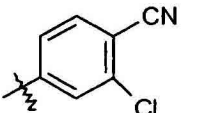
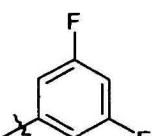
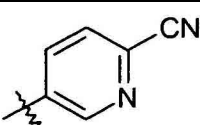
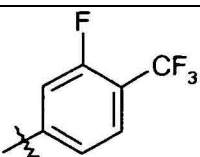

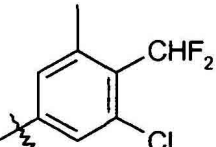
Los compuestos listados a continuación en la Tabla 3 pueden prepararse a partir de compuestos que tienen la estructura general de una estructura con núcleo indol ilustrada como Intermedio 4 según los procedimientos presentados anteriormente.

5

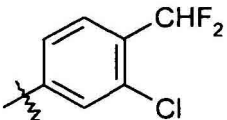
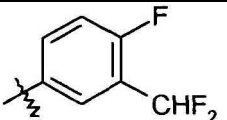
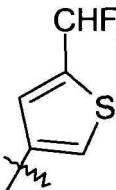
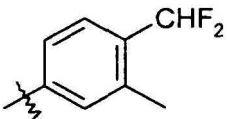
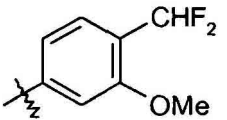
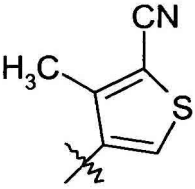
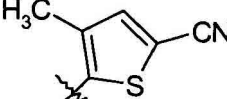
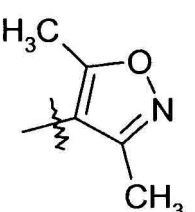
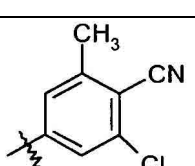
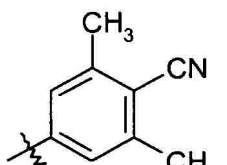
Tabla 3

Compuestos preparados a partir del intermedio 4						
Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
37	<i>i</i> -Pr		Me	N-[3-(4-Trifluorometilfenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, H, I	397,0 (M+H)

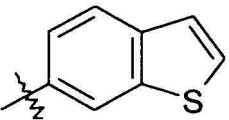
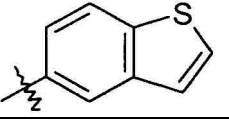
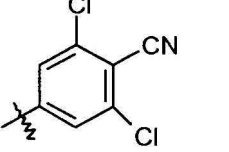
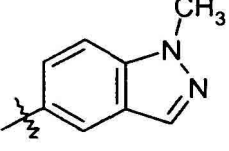
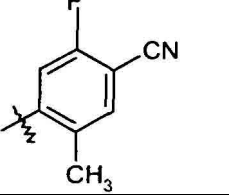
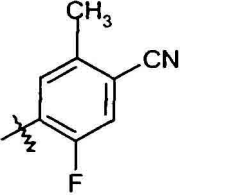
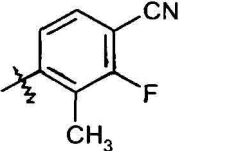
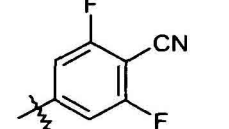

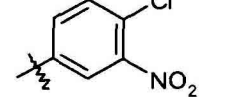
(continuación)

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
42	i-Pr		Me	N-[3-(3,4,5-Trifluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, H, I	383,0 (M+H)
44	i-Pr		Me	N-[3-(5-Ciano-piridin-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, E, I	355,0 (M+H)
48	i-Pr		Me	N-[3-(6-Ciano-piridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, H, I	355,0 (M+H)
49	i-Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-3-metilfenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, E, I	368,0 (M+H)
50	i-Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-3-clorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, F, I	405,0 (M+NH <sub>4</sub> )
58	i-Pr		Me	N-[3-(3,5-difluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, H, I	365,0 (M+H)
61	i-Bu		Me	N-[3-(6-Ciano-piridin-3-il)-1-isobutil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, H, I	369,0 (M+H)
142	i-Pr		Me	N-[3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, G, I	413,1 (M-H)
143	i-Pr		Me	N-[3-(3,5-dicloro-4-difluorometil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, G, I	445,0 (M-H)
144	i-Pr		Me	N-[3-(3-cloro-4-difluorometil-5-metilfenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, G, I	425,1 (M-H)

(continuación)

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
145	i-Pr		Me	N-[3-(3-cloro-4-difluorometil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, G, I	411,1 (M-H)
146	i-Pr		Me	N-[3-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, G, I	397,0 (M+H)
147	i-Pr		Me	N-[3-(5-difluorometiltiofen-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, G, I	385,0 (M+H)
148	i-Pr		Me	N-[3-(4-Difluorometil-3-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, G, I	391,1 (M+H)
149	i-Pr		Me	N-[3-(4-difluorometil-3-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, G, I	407,1 (M-H)
157	i-Pr		Me	N-[3-(5-Ciano-4-metiltiofen-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	O, F, I	372,0 (M-H)
158	i-Pr		Me	N-[3-(5-Ciano-3-metiltiofen-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	O, F, I	374,0 (M+H), 372,2 (M-H)
159	i-Pr		Me	N-[3-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	O, F, I	348 (M+H), 346,2 (M-H)
160	i-Pr		Me	N-[3-(3-Cloro-4-ciano-5-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	O, H, I	348 (M+H), 346,2 (M-H)
161	i-Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-3,5-dimetil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, F, I	382,0 (M+H)

(continuación)

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
161	i-Pr		Me	N-(3-Benzo[b]tiofen-6-il-1-isopropil-1H-indol-6-il)-metanosulfonamida	D, G, I	407,1 (M+Na)
95	i-Pr		Me	N-(3-Benzo[b]tiofen-5-il-1-isopropil-1H-indol-6-il)-metanosulfonamida	D, G, I	407,1 M+Na
162	i-Pr		Me	N-[3-(3,5-Dicloro-4-ciano-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	O, H, I	439,3 (M+NH <sub>4</sub> )
107	i-Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, G, I	383,2 (M+H)
167	i-Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-5-fluoro-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, G, I	384,1 (M-H)
168	i-Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-2-fluoro-5-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, G, I	384,1 (M-H)
169	i-Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluoro-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, G, I	403,0 (M+NH <sub>4</sub> )
170	i-Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-3,5-difluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, G, I	407,0 (M+NH <sub>4</sub> )
179	i-Pr		Me	N-[3-(3,5-Difluoro-4-metoxi-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	AA, G, I	395,12 (M+H)
180	i-Pr		Me	N-[3-(4-Cloro-3-nitro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	AA, G, I	406,063 4 (M-H)

(continuación)

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
181	i-Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-3-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, G, I	382,0 (M-H)
182	i-Pr		Me	N-[3-(6-Cloro-piridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	O, G, I	362,0 (M-H)
183	i-Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	O, F, I	385,3 (M+H)
184	i-Pr		Me	N-(1-Isopropil-2'-oxo-2',3'-dihidro-1H,1'H-[3,5']biindolil-6-il)-metanosulfonamida	O, F, I	384,3 (M+H)

† A menos que se indique lo contrario, los datos analíticos se refieren a los datos de los espectros de masas.  
‡ Prep. Procedimiento de preparación con referencia a los Esquemas 1-6 y a las descripciones experimentales que los acompañan.

Los compuestos listados a continuación en la Tabla 4 pueden prepararse a partir de compuestos que tienen la estructura general de un núcleo indol ilustrado como Intermedio **4-A** según los procedimientos presentados anteriormente.

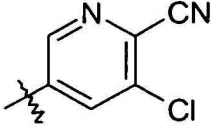
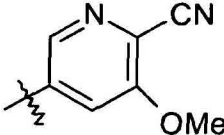
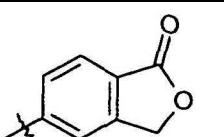
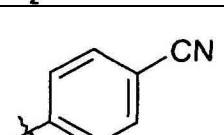
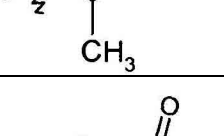
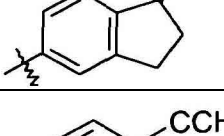
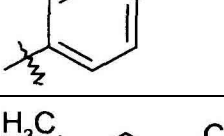
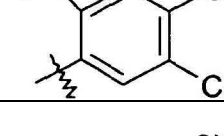
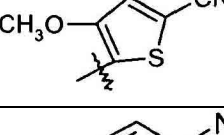
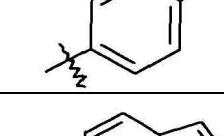
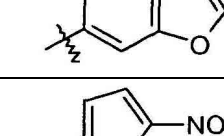
5

Tabla 4

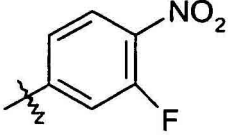
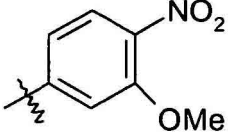
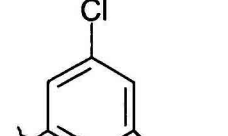
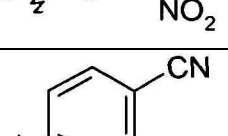
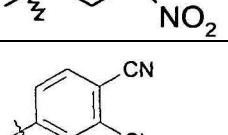
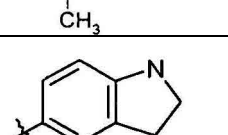
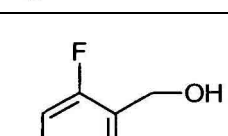
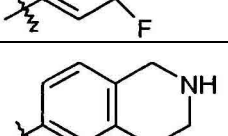
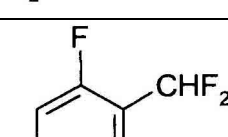
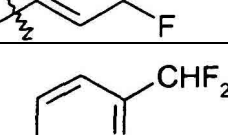
Compuestos preparados a partir del intermedio 4-A						
Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
178	i-Pr		Me	N-[3-(6-Ciano-5-fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	X	373,0 (M+H)
187	i-Pr		Me	N-[3-(5-Difluorometil-piridin-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	X	380,0 (M+H)
189	i-Pr		Me	N-[3-(6-Ciano-5-metilpiridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C	369,0 (M+H)



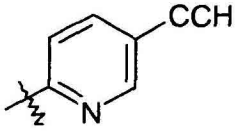
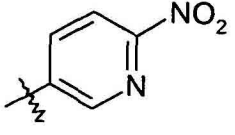
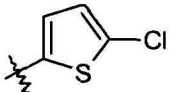
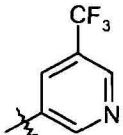
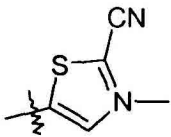
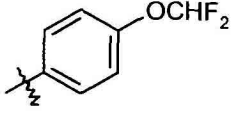
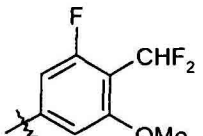
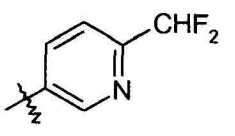
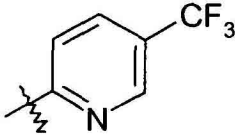
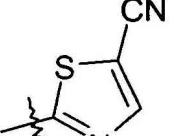
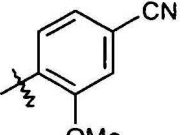
(continuación)

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
190	i-Pr		Me	N-[3-(5-Cloro-6-cianopiridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C	389,0 (M+H)
191	i-Pr		Me	N-[3-(6-Ciano-5-metoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C	385,1 (M+H)
97	i-Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	Q**	385,0 (M+H)
192	i-Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-2-metilfenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	Q	366,2 (M-H)
193	i-Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(1-oxoindan-5-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	AA	383,0 (M+H)
194	i-Pr		Me	N-[3-(4-Etilil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	AA	353,0 (M+H)
195	i-Pr		Me	N-[3-(5-Cloro-4-ciano-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	***	400,09 (M-H)
196	i-Pr		Me	N-[3-(5-Ciano-3-metoxitiofen-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	AA	388,08 (M-H)
197	i-Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(4-nitrofenil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	AA	374,3 (M+H)
198	i-Pr		Me	N-(3-Benzofuran-6-il-1-isopropil-1H-indol-6-il)-metanosulfonamida	AA	367,0 (M-H)
199	i-Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(5-nitrotiofen-2-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	AA	378,0 (M-H)


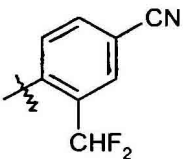
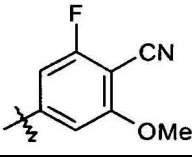
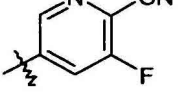
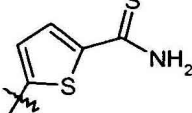
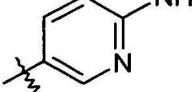
(continuación)

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
200	i-Pr		Me	N-[3-(3-Fluoro-4-nitrofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	AA	390,0 (M-H)
201	i-Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	AA	402,0 (M-H)
202	i-Pr		Me	N-[3-(4-Cloro-2-nitrofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	AA	406,06 (M-H)
203	i-Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-3-nitrofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	AA	397,0 (M-H)
205	i-Pr		Me	N-[3-(3-Cloro-4-ciano-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	AA	400,09 (M-H)
206	i-Pr		Me	N-(1-Isopropil-2',3'-dihidro-1H,1'H-[3,5']biindolil-6-il)-metanosulfonamida	S	370,2 (M+H)
207	i-Pr		Me	N-[3-(3,5-Difluoro-4-hidroximetil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	AA	393,3 (M-H)
208	i-Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	S	384,0(M+H), 382,3 (M-H)
209	i-Pr		Me	N-[3-(4-Difluorometil-3,5-difluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	Q	413,1 (M-H)
210	i-Pr		Me	N-[3-(6-Difluorometilpiridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	Q	380,3 (M+H)

(continuación)

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
211	i-Pr		Me	N-[3-(5-Etilil-piridin-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	***	354,3 (M+H)
212	i-Pr		Me	Clorhidrato de N-[1-isopropil-3-(6-nitropiridin-3-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C	373,0 (M-H)
223	i-Pr		Me	N-[3-(5-Cloro-tiofen-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	J	RMN de <sup>1</sup> H
138	i-Pr		Me	Clorhidrato de N-[1-isopropil-3-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	CC	398,0
139	i-Pr		Me	N-[3-(5-ciano-4-metiltiazol-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	CC	375,0 (M+H)
140	i-Pr		Me	N-[3-(4-difluorometoxifenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	CC	395,0 (M+H)
141	i-Pr		Me	N-[3-(4-difluorometil-3-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	CC	425,3 (M-H)
151	i-Pr		Me	N-[3-(6-difluorometilpiridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	CC * DF2 DF3	378,3 (M-H)
152	i-Pr		Me	N-[1-isopropil-3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	CC	398,0 (M+H)
153	i-Pr		Me	N-[3-(5-ciano-tiazol-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	CC	361,0 (M+H)
164	i-Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	Q	384,3 (M+H)

(continuación)

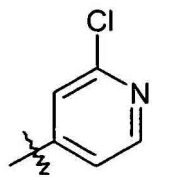
Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
165	i-Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-2-etilfenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	Q	382,0 (M+H)
166	i-Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-2-difluorometil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	Q	421,3 (M+NH4)
177	i-Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	AA	419,0 (M+NH4)
178	i-Pr		Me	N-[3-(6-Ciano-5-fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	X	373,0 (M+H)
70	i-Pr		Me	Amida del ácido 5-(1-isopropil-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-tiofeno-2-carbotioico	R	394 (M+H)
137	i-Pr		Me	N-[3-(6-Amino-piridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	F	343,3 (M-H)
<p>* Véanse Procedimientos DF1 y DF2 anteriores.</p> <p>** Procedimiento Q sin utilizar el microondas.</p> <p>† A menos que se indique lo contrario, los datos analíticos se refieren a los datos de los espectros de masas.</p> <p>‡ Prep. Procedimiento de preparación con referencia a los Esquemas 1-6 y a las descripciones experimentales que los acompañan.</p> <p>*** Véase la Parte experimental a continuación</p>						

Los compuestos listados a continuación en la Tabla 5 pueden prepararse a partir de compuestos que tienen la estructura general de un núcleo indol ilustrado como Intermedio **100** según los procedimientos presentados anteriormente.

Tabla 5

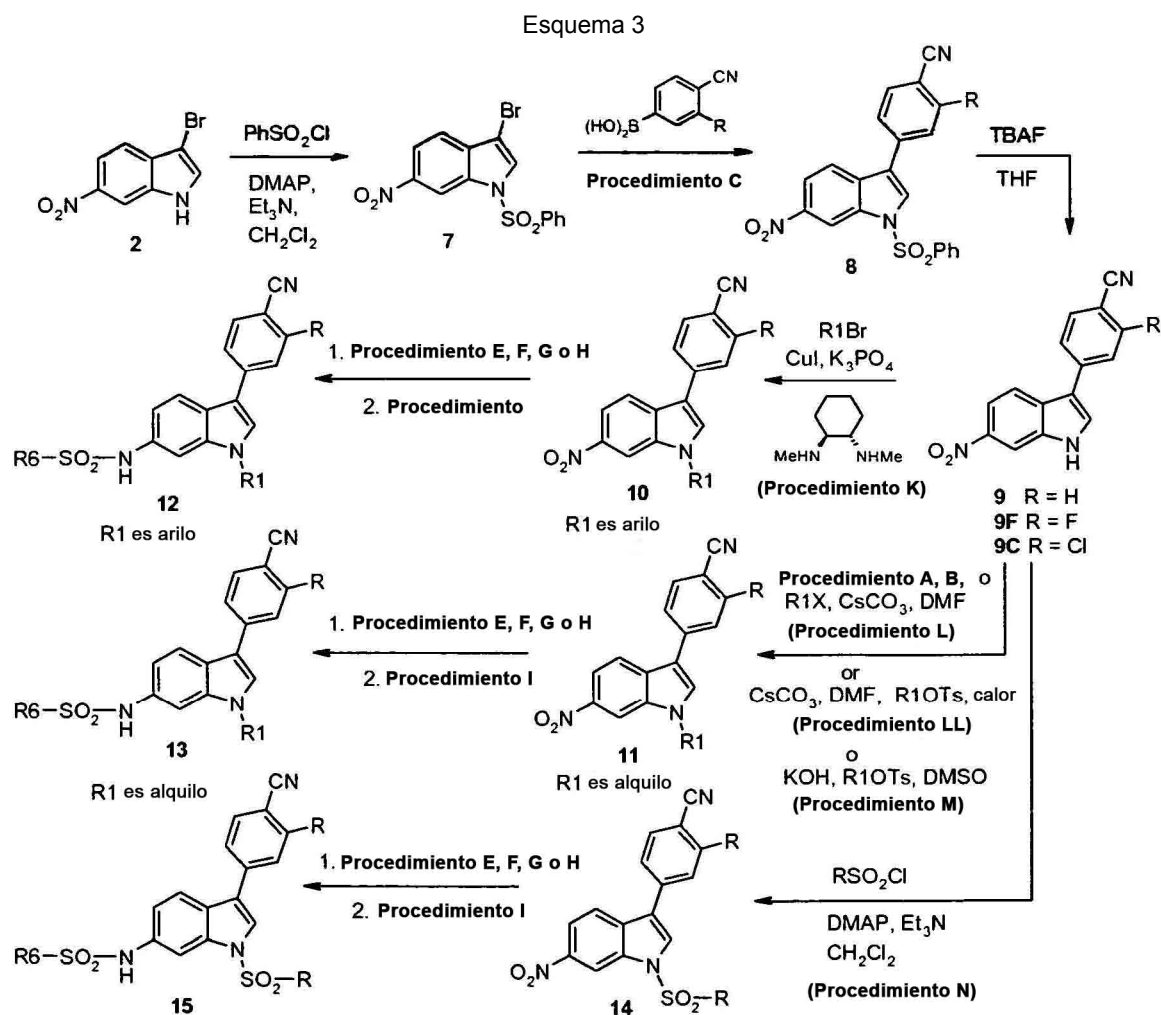
Compuestos preparados a partir del intermedio 100						
Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
30	Me		Me	N-[1-Metil-3-(4-nitrofenil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C	346,0 (M+H)
225	Et		Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluorofenil)-1-etil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D	356,2 (M-H)
226	i-Pr		Me	N-[3-(2-Fluoro-piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	S	348,0 (M+H)
227	i-Pr		Me	N-[3-(6-Fluoro-piridin-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	S	348,0 (M+H)
84	i-Pr		Me	N-[3-(3-Fluoro-4-metilfenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C	361,2 (M+H)
85	i-Pr		Me	N-(1-Isopropil-3-fenil-1H-indol-6-il)-metanosulfonamida	C	327,2 (M-H)
86	i-Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(4-metoxi-3-metilfenil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C	371,2 (M-H)
88	i-Pr		Me	N-[1-Isopropil-3-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C	358,0 (M-H)

(continuación)

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep. ‡	Anal. †
228	i-Pr		Me	N-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-1-isopropil-H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C	362,0 (M-H)

† A menos que se indique lo contrario, los datos analíticos se refieren a los datos de los espectros de masas.  
‡ Prep. Procedimiento de preparación con referencia a los Esquemas 1-6 y a las descripciones experimentales que los acompañan.

5 Los esquemas sintéticos alternativos que se utilizaron para preparar los indoles descritos en la presente invención se ilustran a continuación en el Esquema 3, que puede llevarse a cabo usando un compuesto que tiene el núcleo indol ilustrado como intermedio **9**, **9F** o **9C**. Algunos de los procedimientos que se presentan en negrita en el Esquema se han descrito anteriormente; otros procedimientos se describen a continuación después del Esquema.



10 Se añadió trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) (6,7 ml, 48 mmol, 4 equivalentes) y DMAP (240 mg, 2,0 mmol, 0,1 equivalentes) a una suspensión de 3-bromo-6-nitro indol, **2** (4,82 g, 20 mmol) en 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La disolución se dejó en agitación hasta que se disolvió el 3-bromo-6-nitro indol y a continuación se añadió cloruro de bencenosulfonilo (3,1 ml, 24 mmol, 1,2 equivalentes). La disolución se dejó en agitación durante la noche. El precipitado formado se separó

por filtración, se lavó el precipitado con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se recogieron los filtrados dando 6,83 g del compuesto del título. Se lavaron los filtrados combinados de manera secuencial con HCl 1 M, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y a continuación se concentró el filtrado. El sólido resultante se hirvió en aproximadamente 30 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y un poco de MeOH, se añadieron 30 ml de hexanos, se dejó enfriar y a continuación se filtró el precipitado dando otros 1,3 g del compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,74 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,58 (s, 1H), 8,19 (dd, 1H, J = 2,2, 8,8 Hz), 8,8-8,5 (m, 2H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,63-7,59 (m, 2H).

#### 4-(1-Bencenosulfonil-6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo (8)

Se preparó este compuesto a partir de 1-bencenosulfonil-3-bromo-6-nitro-1H-indol, 7, y ácido 4-cianofenilborónico utilizando el Procedimiento C descrito anteriormente para 4-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo 5. Se purificó por precipitación a partir de EtOAc/hexanos. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,78 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,73 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H, J = 2,2, 8,8 Hz), 8,14-8,11 (m, 2H), 8,07 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,97-7,92 (m, 4H), 7,72 (tt, 1H, J = 1,3, 7,5 Hz), 7,63-7,59 (m, 2H).

#### 4-(6-Nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo (9)

Se añadieron 100 ml de TBAF 1 M en THF a una suspensión de 4-(1-bencenosulfonil-6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo 8 (14,3 g, 35 mmol) en 50 ml de THF. Se controló la reacción mediante TLC. Si quedaba material de partida, se le añadió más TBAF 1 M en THF hasta completar la reacción. Se vertió la mezcla de reacción en 200 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado y a continuación se extrajo la disolución resultante tres veces con EtOAc. Se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron los extractos con bicarbonato acuoso saturado, agua (2x) y salmuera. Se secó la disolución orgánica resultante sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y a continuación se eliminó el disolvente orgánico para proporcionar un sólido. El sólido se disolvió nuevamente en aproximadamente 400 ml de acetona con calor y a continuación se añadieron aproximadamente 100 ml de hexanos hasta que se formó un precipitado. Se dejó enfriar la disolución y a continuación se recogió el precipitado. Se concentraron los filtrados y se disolvió nuevamente en aproximadamente 300 ml de acetona al 50 %/hexanos con calor. Se dejó enfriar la disolución y a continuación se colocó en un congelador a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  durante la noche. Se recogieron los cristales formados. El rendimiento combinado del compuesto del título fue de 6,71 g, 25,5 mmol, 72 %. EMBR (IPA ES-) = 262,0 (M-1).

#### 2-Fluoro-4-(6-nitro-H-indol-3-il)-benzonitrilo (9F)

**A.** Se disolvieron 2-fluoro-4-bromobenzonitrilo (200 g, 990 mmol, 1,00 eq.) y borato de triisopropilo (228 g, 1188 mmol, 1,2 eq.) en 700 ml de THF y 1400 ml de tolueno. La mezcla se enfrió con un baño de hielo seco/acetona hasta una temperatura interna de  $-75\text{ }^\circ\text{C}$ . Se añadió lentamente n-BuLi (396 ml de una disolución 2,5 M en hexanos) durante un período de 2 horas. Tras completar la adición, se produjo una suspensión fina de color rojo claro. La disolución se dejó en agitación a  $-74\text{ }^\circ\text{C}$  durante 15 minutos, se dejó calentar la disolución hasta  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  y a continuación se inactivó con 1500 ml de HCl 2,5 M. Se dejó calentar la disolución hasta temperatura ambiente. Se separaron las fases, se extrajo la capa acuosa con EtOAc, se secaron las fases orgánicas combinadas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró en vacío dando un sólido de color marrón claro. Se trituró el sólido con hexano y se transfirió a un embudo de vidrio sinterizado. Se aclaró con hexano una vez más hasta obtener un filtrado de color amarillo pálido. El sólido de color marrón claro se sometió a agitación con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  frío y se filtró. Se aclaró con un pequeño volumen de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dando un sólido de color blancuzco y un filtrado marrón. Se secó el sólido en un horno de vacío a  $40\text{ }^\circ\text{C}$  y se secó dando 112 g (679 mmol, 69 %) de ácido 3-fluoro-4-cianofenilborónico como un sólido blancuzco.

**B.** 4-(1-Bencenosulfonil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2-fluoro-benzonitrilo a partir de 1-bencenosulfonil-3-bromo-6-nitro-1H-indol, 7, y ácido 3-fluoro-4-cianofenilborónico utilizando el Procedimiento AA:  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , [(t-Bu<sub>3</sub>)PH]BF<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, H<sub>2</sub>O. Se purificó por precipitación a partir de EtOAc/hexanos. Se eliminó el grupo protector bencenosulfonilo usando TBAF y THF como se describió anteriormente para 4-(6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo (9). EMBR (API-ES) = 280,0 (M-1).

#### 4-(6-Nitro-1-piridin-3-il-1H-indol-3-il)-benzonitrilo (10, R1 = piridina)

**Procedimiento K:** Se combinaron 4-(6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo, 9 (265 mg, 1,0 mmol), fosfato de potasio tribásico (513 mg, 2,4 mmol), yoduro de cobre (I) (38 mg, 0,2 mmol) y 2 ml de DMF en un vial de 4 ml. Se añadió 3-bromopiridina (120  $\mu\text{l}$ , 1,2 mmol) y rac-trans-N,N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (127  $\mu\text{l}$ , 0,8 mmol). Se calentó la disolución a  $110\text{ }^\circ\text{C}$ . La disolución se dejó en agitación durante la noche. Se dejó enfriar la disolución hasta temperatura ambiente, se aisló el precipitado de color amarillo mediante filtración y se lavó el precipitado sucesivamente con DMF, DMF:H<sub>2</sub>O 1:1, H<sub>2</sub>O, DMF, EtOAc y a continuación hexanos. El precipitado se secó en vacío dando 301 mg, 0,88 mmol, 88 % del compuesto del título. EMBR (IPA EV+) = 341,0 (M+H).

#### 4-[1-(3-Metil-butyl)-6-nitro-1H-indol-3-il]-benzonitrilo (11, R1 = i-Pr)

**Procedimiento L:** Se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 g, 1,88 mmol) a una disolución de 4-(6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo, 9, (100 mg, 0,37 mmol) y bromuro de isopentilo (0,1 ml, 0,75 mmol) en DMF (10 ml). Se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente DMF para proporcionar un sólido y el sólido se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, a continuación se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>. Se filtró y se eliminó el disolvente dejando un sólido. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel

de sílice (gradiente EtOAc del 0 % al 100 %/hexanos) y se concentró hasta sequedad dando 180 mg (95 %) del compuesto del título. EMBR (IPA EV+) = 334,3 (M+H).

#### 4-[1-(Ciano-metil-metil)-6-nitro-H-indol-3-il]-2-fluoro-benzonitrilo.

5 **Procedimiento LL:** Se añadió 2-fluoro-4-(6-nitro-H-indol-3-il)-benzonitrilo (1,24 mmoles; 350 mg), carbonato de cesio (3,61 mmoles; 1,18 g) y dimetilformamida (10 ml) a un recipiente de reacción equipado con una varilla de agitación. Se agitó esta mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añadió ciano-metil-metil éster del ácido toluen-4-sulfónico (3,11 mmoles; 701 mg). Se agitó la mezcla resultante durante 5 horas a 55 °C. Se diluyó este material con agua (25 ml), salmuera (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se separaron las fases orgánicas y se extrajo la mezcla acuosa resultante con acetato de etilo (2 veces) y diclorometano que contenía metanol al 10 % (2 veces). Se combinaron las fases orgánicas y se concentraron en vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen. La mezcla resultante se lavó con agua y se evaporó el disolvente en vacío. Se trituraron los sólidos resultantes de color amarillo con diclorometano caliente. Se recogieron los sólidos por filtración en vacío y se aclaró con diclorometano al 50 %/hexano dando el compuesto del título (196 mg, 47 %) como un sólido amorfo de color amarillo. EM (ES-) m/e 333,0 (M-1), 393,0 (M-1 + OAc).

#### 15 4-(1-Ciclopentil-6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo (11, R1 = ciclopentilo)

**Procedimiento M:** Se añadieron gránulos de KOH (200 mg, 3,42 mmol) a una disolución de 4-(6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo, **9**, (150 mg, 0,57 mmol) en DMSO (10 ml). Una vez disueltos los gránulos de KOH, se añadió tosilato de ciclopentilo (210 mg, 0,85 mmol) en DMSO (3 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió más tosilato de ciclopentilo (210 mg, 0,85 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante otras 6 horas. Se añadió aún más tosilato de ciclopentilo (210 mg, 0,85 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se inactivó la mezcla de reacción resultante con HCl 5 N/hielo. Se extrajo la mezcla de reacción inactivada con EtOAc. Se lavaron los extractos de EtOAc con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se eliminó el disolvente del filtrado para proporcionar un sólido. Se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc del 0 % al 100 %/hexanos), se recogieron las fracciones y se eliminó el disolvente dando 110 mg (58 %) del compuesto del título. EMBR (IPA EV+) = 332,2 (M+H).

#### 4-[6-Nitro-1-(piridin-3-sulfonil)-1H-indol-3-il]-benzonitrilo (14 R1 = sulfonato de 3-piridinilo)

30 **Procedimiento N:** Se combinaron 4-(6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo, **9**, (290 mg, 1,1 mmol), 4-dimetilaminopiridina (14 mg, 0,11 mmol), trietilamina (740 µl, 5,3 mmol), cloruro de metileno (7,0 ml) y dimetilformamida (2,5 ml) en un matraz de 25 ml. Se añadió clorhidrato de sulfonilcloruro de 3-piridina (283 mg, 1,32 mmol). La disolución se dejó en agitación durante la noche. Se aisló el precipitado por filtración y se lavó el precipitado 3 veces con cloruro de metileno dando 251 mg, 0,62 mmol, 56 % del compuesto del título. EMBR (IPA EV+) = 405,0 (M+H).

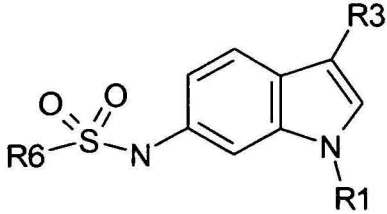
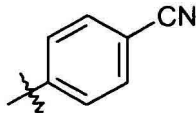
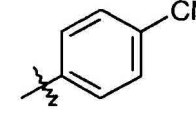
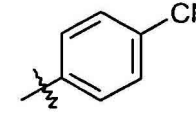
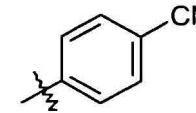
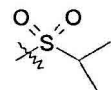
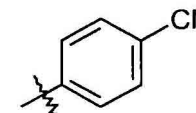
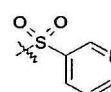
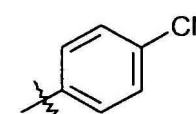
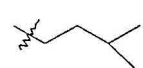
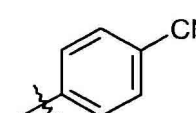

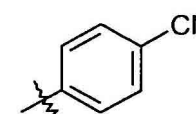
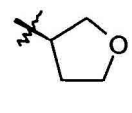
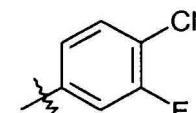
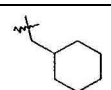
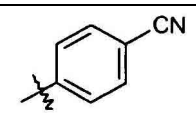
35 Una vez obtenidos los intermedios deseados **10**, **11** y **14** con sus funcionalidades, usando las rutas generales descritas anteriormente, se puede reducir el sustituyente 6-nitro a la amina usando los procedimientos generales presentados anteriormente para el Esquema 1, es decir, los **Procedimientos E-H**, y a continuación, la amina puede convertirse en la alquilsulfonamida usando un cloruro de alquilsulfonilo seleccionado adecuadamente como se describió anteriormente en el **Procedimiento I** para proporcionar las 6-alquilsulfonamidas deseadas **12**, **13**, y **15**.

Los compuestos que se ilustran a continuación en la Tabla 6 pueden prepararse según los procedimientos anteriores a partir de los intermedios **9**, **9F** o **9C** del Esquema 2.

40



Tabla 6

Compuestos preparados a partir de los intermedios 9, 9C o 9F						
						
Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep ‡	Anal. †
26	n-Pr		Me	N-[3-(3-Ciano-fenil)-1-propil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	A, E, I	371,0 (M+NH <sub>4</sub> )
27	Et		Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-etil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	A, G, I	357,2 (M+NH <sub>4</sub> )
28	i-Pr		Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	A, E, I	354,0 (M+H)
46	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>		Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-metanosulfonyl-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	N, F, I	388,0 (M-H)
54			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-isopropanosulfonyl-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	N, F, I	416,3 (M-1)
55			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-(piridin-3-sulfonyl)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	N, F, I	451,2 (M-1)
57			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-(3-metil-butil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	L, F, I	382,3 (M-H)
63			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-ciclopentil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	M, F, I	380,2 (M-H)
136			Me	N-[(R)-3-(4-ciano-3-fluorofenil)-1-tetrahidrofuran-3-il-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	LL, G, I	417,0 (M+MH <sub>4</sub> )
77			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-ciclohexilmetil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	L, F, I	406,0 (M-H)

(continuación)

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep ‡	Anal. †
229			Me	4-(1-(2-metoxietil)-6-metanosulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benzonitrilo	LL‡, F, I	368,3 (M-H)
230			Me	4-(1-(3-metoxipropan-2-il)-6-metanosulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benzonitrilo	LL, ‡ F, I	384,1 (M+H)
231			Me	4-(1-( <i>S</i> -3-metoxipropan-2-il)-6-metanosulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benzonitrilo	LL‡, F, I * HPLC - A; 8,67 m	406,1 (M+Na)
232			Me	4-(1-( <i>R</i> -3-metoxipropan-2-il)-6-metanosulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benzonitrilo	LL‡ F, I * HPLC - A; 9,63 m	406,1 (M+Na)
234			Me	4-(1-(2-tetrahidrofuranilmetil)-6-metanosulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benzonitrilo	L, G, I, * HPLC - B; Tr = 2,87 m	368,3 (M-H)
235			Me	2-fluoro-4-(1-( <i>S</i> -3-metoxipropan-2-il)-6-metanosulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benzonitrilo	LL‡, G, I	400,0 (M-H)
239			Me	2-fluoro-4-(1-(metilmercaptilmetil)-6-metanosulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benzonitrilo	L, G, I	388,0 (M-H)
240	i Pr		Me	E-(1-( <i>N</i> -Metoxiimino))-2-fluoro-4-(1-isopropil)-6-metanosulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benceno	Q, ** Z-1, Z-2	402,0 (M-H)
241			Me	4-(1-( <i>S</i> -3-metilbutan-2-il)-6-metanosulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benzonitrilo	LL‡, G, I	380,0 (M-H)
242			Me	4-(1-( <i>R</i> -3-metilbutan-2-il)-6-metanosulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benzonitrilo	LL‡, G, I	380,0 (M-H)
244			Me	3-Fluoro-4-(1-( <i>R</i> -3-metilbutan-2-il)-6-metanosulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benzonitrilo	***	398,2 (M-H)
245			Me	3-Fluoro-4-(1-( <i>R</i> -3-metilbutan-2-il)-6-metanosulfonilamino-1 <i>H</i> -indol-3-il)-benzonitrilo	LL‡, G, I HPLC-D Tr = 2,894 m	398,2 (M-H)

(continuación)

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep ‡	Anal. †
247			Me	4-(1-(4-tetrahidropiranyl)-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzonitrilo	***	394,0 (M-H)
29			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-isobutil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	A, E, I	366,3 (M-H)
248			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-(propano-2-sulfonil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	N, F, I	416,3 (M-H)
255			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-(1-etil-propil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	L, F, I	382,1 (M+H)
257			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-ciclopropanosulfonil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	N, F, I	433,3 M+NH <sub>4</sub>
258			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-(4-metoxibencenosulfonil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	N, F, I	499,0 (M+NH <sub>4</sub> )
259			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-(3-metoxibencenosulfonil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	N, F, I	499,0 (M+NH <sub>4</sub> )
261			Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluorofenil)-1-(ciano-metilmetil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	LL, F, I	381,2 (M-H)
262			Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluorofenil)-1-(1-metil-but-2-inil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	BB, G, I	394,2 (M-H)
263			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-(1-ciclopropiletil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	BB, F, I	378,0 (M-H)
264			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-(1-ciclopropiletil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	BB, F, I	378,0 (M-H)
266			Me	N-[(R)-3-(4-Cianofenil)-1-tetrahidro-furan-3-il-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	LL, G, I	380,11 (M-H)

(continuación)

Ej.	R1	R3	R6	Nombre	Prep ‡	Anal. †
267			Me	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-(1-ciclopentil-etil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	BB, F, I	406,0 (M-H)
98	<i>i</i> -Pr		CF <sub>3</sub>	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-C,C,C-trifluorometanosulfonamida	(A, B o L) F, I	406,2 (M-H)
100	<i>i</i> -Pr			[3-(4-Cianofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-amida del ácido morfolin-4-sulfónico	(A, B o L) F, I	423,0 (M-H)
301			Me	N-[3-(4-Ciano-3-fluorofenil)-1-((S)-1-metilbutil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	BB, F, I	98,0 (M-H)

† A menos que se indique lo contrario, los datos analíticos se refieren a los datos de los espectros de masas.  
‡ Prep. Procedimiento de preparación con referencia a los Esquemas 1-6 y a las descripciones experimentales que los acompañan.  
‡ Preparación del reactivo tosilato según el procedimiento para 3-Metil-2-(4-metilfenilsulfoniloxi)butano a continuación en el Ej. 224.  
\* HPLC-A: Chiralcel OJ-H; IPA al 30%/CO<sub>2</sub>; 10 ml/m. HPLC-B: Chiralcel AD-H; MeOH al 30%/CO<sub>2</sub>; 5 ml/m. HPLC-C: Chiralcel AD-H; DMEA al 0,2%/3A-EtOH; 0,6 ml/m. HPLC-D: Chiralcel AD-H; DMEA al 0,2%/3A-EtOH; 1 ml/m.  
\*\* Véanse Procedimientos Z-1 y Z-2 a continuación.  
\*\*\* Véase Descripción experimental a continuación.

Además de los compuestos preparados según los procedimientos generales descritos anteriormente utilizando los procedimientos y rutas de los Esquemas 1-4, los siguientes ejemplos pueden prepararse por los procedimientos que se describen en el presente documento.

#### Ejemplo 289. N-[3-(5-ciano-4-fluoro-tiofen-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida

Se calentó una mezcla de N-[3-(4-cloro-5-ciano-tiofen-2-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida (Ejemplo 118) (0,15 g, 0,381 mmol) y CsF (0,324 g, 2,13 mmol) en DMSO (5 ml) a 150 °C durante 6 horas bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se enfrió hasta 21 °C y se diluyó con EtOAc. Se lavó la mezcla con agua, con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se filtró el material y se concentró hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en fase inversa dando 5 mg del compuesto del título. EM: 378,0 (MH<sup>+</sup>)

#### Ejemplo 290. 2-Fluoro-4-(1-isopropil-6-metanosulfonilamino-H-indol-3-il)-tiobenzamida:

Se añadió una gota de diisopropiletilamina y una gota de agua a N-[3-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida (100 mg, 0,27 mmol) en 10 ml de dimetoxiéter. Se calentó a reflujo y a continuación se añadió O,O'-dietil éster del ácido ditiofosfórico (151 mg, 0,81 mmol) y se sometió a reflujo en un tubo sellado durante la noche. Se evaporó el disolvente. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente EtOAc y hexano dio 99 mg (91 %) del producto deseado.

#### Ejemplo 211. N-[1-isopropil-3-(5-etinil-piridin-2-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida

**A.** Se puede preparar **N-[1-isopropil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida** usando el Procedimiento CC descrito anteriormente a partir de 2-bromo-5-etinil trimetil silano piridina y N-[1-isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,1,3,2)dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida.

**B.** Se añadió carbonato de potasio (208 mg, 1,5 mmol) a N-[1-isopropil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida (63 mg, 0,15 mmol) en MeOH (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se evaporó el disolvente. La purificación del residuo bruto usando cromatografía en gel de sílice dio 14 mg (rendimiento del 27 %) del producto deseado.

**Ejemplo 194 N-[3-(4-Etínil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida**

Se añadió N-[1-isopropil-3-(4-trimetilsilaniletínil-fenil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida (0,223 mmoles; 95,0 mg, preparada de manera similar a N-[1-isopropil-3-(5-trimetilsilaniletínil-piridin-2-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida), diclorometano (4,0 ml), metanol (4,0 ml); seguido de carbonato de potasio (1,119 mmoles; 154,6 mg) a un matraz de base redonda equipado con una varilla de agitación. El material resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se acidificó hasta pH de 6-7 con HCl 1 N. La mezcla acuosa resultante se diluyó con salmuera y se extrajo con diclorometano. La mezcla resultante se concentró en vacío y a continuación se purificó el material resultante sobre un cromatotrón (placa de gel de sílice de 2 mm; se cargó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; se eluyó con gradiente de acetato de etilo del 30 % al 50 % en hexanos) obteniéndose el producto deseado como un sólido cristalino de color amarillo claro, 50 mg (63 %). EM (ES+) m/e 353,0 (M+1)

**Ejemplo 243 N-[3-(4-ciano-fenil)-6-metanosulfonilamino-indol-1-il]-N-metil-acetamida**

**A.** Se añadió NaH (98 mg, 2,47 mmol) a 4-(6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo (500 mg, 1,9 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C bajo N<sub>2</sub> y se agitó durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución de NH<sub>2</sub>Cl éter en exceso preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 2004, 69 (4), 1369, y se agitó durante una hora. Se añadió bisulfito de sodio al 10 % y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavaron dos veces con bisulfito de sodio al 10 % y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se evaporó el disolvente dando 4-(1-amino-6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo.

**B.** Se añadió anhídrido acético (214 mg, 2,1 mmol) a una mezcla de 4-(1-amino-6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo (400 mg, 1,4 mmol) y di-isopropiletilamina (194 mg, 2,1 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (2 mg) en DMF (20 ml) y se agitó durante 3 horas. Se añadió más anhídrido acético (214 mg, 2,1 mmol) y di-isopropiletilamina (194 mg, 2,1 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en gel de sílice dando 170 mg (rendimiento del 38 %) de N-[3-(4-ciano-fenil)-6-nitro-indol-1-il]-acetamida.

**C.** Se añadió NaH (26 mg, 0,64 mmol) a una disolución de N-[3-(4-ciano-fenil)-6-nitro-indol-1-il]-acetamida (170 mg, 0,53 mmol) en DMF (30 ml) a 0 °C. Tras agitar durante 30 minutos, se añadió Mel (170 mg, 0,64 mmol). Se añadió más NaH (26 mg, 0,64 mmol) y se agitó durante 30 min, a continuación, se añadió Mel (170 mg, 0,64 mmol) y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos con agua y salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La purificación del residuo bruto usando cromatografía en gel de sílice dio 108 mg (rendimiento del 61 %) del producto deseado.

**D.** El uso del procedimiento general de reducción catalítica (Procedimiento F) y mesilación (Procedimiento I) descritos anteriormente proporcionó N-[3-(4-ciano-fenil)-6-metanosulfonilamino-indol-1-il]-N-metil-acetamida.

**Ejemplo 68. Metiléster del ácido 3-(4-ciano-fenil)-6-metanosulfonilamino-indol-1-carboxílico**

Se combinaron 4-(6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo, 9, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, cloruro de metileno y dimetilformamida. Se añadió cloroformato de metilo. La disolución se dejó en agitación hasta que el material de partida se consumió durante la noche. El precipitado se aisló por filtración y se lavó con DMF al 10 % en cloruro de metileno y a continuación con cloruro de metileno para dar el compuesto del título. Una vez que se obtuvo el intermedio deseado con funcionalidad nitro, se puede utilizar el Procedimiento F para reducir a la amina y, a continuación la amina se puede convertir en la metilsulfonamida usando cloruro de metilsulfonilo como se describió anteriormente en el **Procedimiento I**, para proporcionar las 6-metilsulfonamidas deseadas.

**Ejemplo 247 4-(1-(4-tetrahidropiranyl)-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzonitrilo**

**A. 4-(4-metilfenilsulfoniloxi)tetrahidropirano:** Se añadió TsCl (22,33 g, 117,1 mmol) y DMAP (0,55 g, 4,5 mmol) a una mezcla de 4-hidroxitetrahidropirano (9,2 g, 90,08 mmol), piridina (10,93 ml, 135,12 mmol) y cloruro de metileno (180 ml). Se agitó la mezcla durante 7 días, a continuación se añadieron hexanos (360 ml) y se filtró. Se recogió el filtrado y se lavó sucesivamente con HCl 5 N y salmuera. Se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se eliminaron los sólidos por filtración y se concentró el filtrado. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloruro de metileno del 5 % al 30 %/hex) dando el producto como un aceite (20,75 g, 90 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,70-1,91 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 7,35 (d, 2H, 8,8 Hz), 7,80 (d, 2H, 8,8 Hz).

**B. 4-(1-(4-tetrahidropiranyl)-6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo:** Se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,54 g, 7,8 mmol) a una mezcla de 4-(6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo (1,591 g, 6 mmol), 4-(4-metilfenilsulfoniloxi)tetrahidropirano (2 g, 7,8 mmol) en DMF (25 ml) y bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>; la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 14 horas. Tras enfriar la reacción, se vertió en hielo/agua (200 ml) y HCl 5 N (6 ml), se sometió a ultrasonido y se filtró con un lavado de Et<sub>2</sub>O dando la mezcla 1:1 del compuesto del título : material de partida como un sólido de color rojo parduzco (1,202 g).

**C.** Utilizando los **Procedimientos G e I** generales descritos anteriormente se proporcionó el compuesto del título.

**Ejemplo 244. 3-Fluoro-4-(1-(R-3-metilbutan-2-il)-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzonitrilo y Ejemplo 245. 3-Fluoro-4-(1-(S-3-metilbutan-2-il)-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzonitrilo**

**A. 3-Metil-2-(4-metilfenilsulfonilo)butano.** Se añadieron sucesivamente TsCl (12,405 g, 65,07 mmol) y DMAP (0,305 g, 2,503 mmol) a una mezcla de 3-metil-2-butanol (4,412 g, 50 mmol), piridina (8,1 ml, 100,19 mmol) y cloruro de metileno (40 ml). Se agitó la mezcla durante 20 horas, se añadió hexano (40 ml) y se filtró con un lavado de cloruro de metileno. Se lavó el filtrado combinado con HCl 5N (15 ml) y salmuera, a continuación se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía (cloruro de metileno del 50 % al 70 %/hexano) dando el compuesto del título como un aceite (9,15 g, 75 %). CL: Tr = 4,182 m (columna capilar C18, MeOH/H<sub>2</sub>O 80:20; NH<sub>4</sub>OAc 0,5 g/l, 300 nm, 1 ml/m). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,75 (m, 6H), 1,10 (d, 3H, 7,8 Hz), 1,70 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 4,39 (m, 1H), 7,46 (d, 2H, 8,8 Hz), 7,77 (d, 2H, 8,8 Hz).

**B. 4-(1-(3-metilbutan-2-il)-6-nitro-1H-indol-3-il)-benzonitrilo:** Se añadió una mezcla de 3-metil-2-(4-metilfenilsulfonilo)butano (15,08 g, 62,226 mmol) y DMF (50 ml) por medio de una bomba de jeringa a un caudal de 20 ml/h durante un tiempo de adición total de 2,5 horas a una mezcla a 50 °C del Intermedio **9**, 3-bromo-6-nitro-1H-indol, (10,00 g, 41,485 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27,04 g, 82,991 mmol, 2,0 equivalentes) y DMF (100 ml), bajo N<sub>2</sub>. La reacción se agitó durante 24 horas a 50 °C. Tras enfriar, la reacción se diluyó con EtOAc y HCl 4 N, a continuación se lavó con agua (3 veces), con salmuera, y a continuación se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Los sólidos se eliminaron por filtración y se concentró el filtrado. Se purificó mediante cromatografía dando el compuesto del título como una pasta amarilla (9,83 g, 76 %). CL-EM: 352,0 (M+H).

**C.** Se siguieron los Procedimientos G e I generales descritos anteriormente para proporcionar el compuesto del título. Los isómeros se pueden separar por medio de una columna quirál: HPLC-D: Chiralcel AD-H; DMEA al 0,2 %/3A-EtOH; 1 ml/m.

**Ejemplo 121. [3-(5-Ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-isopropil-H-indol-6-il]-metanosulfonamida**

**A. Etiléster del ácido 5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carboxílico:** Se hizo burbujear una disolución en agitación de etiléster del ácido 5-tributilstananil-2H-pirazol-3-carboxílico (47,7 g, 111 mmol), 3-bromo-1-isopropil-6-nitro-1H-indol (30,0 g, 106 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (3,72 g, 5,30 mmol) en DMF (400 ml) con argón durante 20 minutos. Tras este tiempo, la mezcla se agitó a 150 °C durante 1,25 horas. Se enfrió la mezcla resultante a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (2 l), se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó la almohadilla de filtración con acetato de etilo (1 l). Se lavó el filtrado con agua (3 x 3 l) y a continuación con salmuera (3 l); se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/heptano 9:11 hasta acetato de etilo/heptano 1:1) proporcionando el etiléster del ácido 5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carboxílico (17,4 g, 48 %) como un sólido naranja: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,25 (s ancho, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,14 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,44 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,44 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

**B. Amida del ácido 5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carboxílico:** Se trató etiléster del ácido 5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carboxilato (18,5 g, 54,0 mmol) con una disolución de amoníaco 7 M en metanol a 125 °C durante 20 horas (5 lotes, de 3,18 g a 5,30 g, 200 ml de disolución de amoníaco cada uno). Se combinaron todos los lotes y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en THF a ebullición (700 ml), se trató con 1,2-dicloroetano (300 ml) y se concentró bajo presión reducida dando amida del ácido 5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carboxílico (18,0 g >100 %) como un sólido naranja: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, observado como una mezcla de rotámeros a temperatura ambiente) δ 13,46 (m, 1H), 8,65-8,60 (m, 1H), 8,40 (m, 0,5 H, rotámero), 8,29 (s, 0,5 H, rotámero), 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 0,5 H, rotámero), 8,6-8,1 (m, 1,5 H, rotámero), 7,92 (s ancho, 0,5H, rotámero), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03 (s, 0,5H, rotámero), 5,08 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

**C. 5-(1-Isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carbonitrilo:** Se hizo reaccionar una mezcla de amida del ácido 5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carboxílico (18,0 g, 54,0 mmol) y oxiclورو de fósforo (1 kg) a 100 °C durante 30 minutos. Tras este tiempo, la reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se extinguió cuidadosamente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1,5 l). Se vertió la mezcla sobre acetato de etilo (1 l), se filtró a través de tierra de diatomeas y se aclaró la almohadilla con acetato de etilo (500 ml). Se secó la fase orgánica del filtrado sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida dando 5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carbonitrilo (16,0 g, 100 %) como un sólido amarillo: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,19 (s, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,11 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

**D. 5-(1-Isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carbonitrilo y 5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo:** Se trató una disolución en agitación de 5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carbonitrilo (16,0 g, 54,0 mmol) en THF (500 ml) a 0 °C con una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en THF (81,0 ml, 81,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Tras este tiempo, la reacción se trató con yodometano (15,3 g, 108 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 días. Tras este tiempo, la reacción se extinguió con agua (100 ml), se diluyó con acetato de etilo (1,5 l) y se lavó con

salmuera (1,5 l). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos 1:3 hasta acetato de etilo/hexanos 1:1, a continuación nuevamente, sílice, cloruro de metileno/hexano 7:3 hasta cloruro de metileno) dando 5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carbonitrilo (2,77 g, 17 %) como un sólido naranja: pf 244-246 °C; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,6 Hz, 6H); m/z 310 [M+H]<sup>+</sup> y 5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (9,92 g, 59 %) como un sólido amarillo: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,66 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

**E. 5-(6-Amino-1-isopropil-1H-indol-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo:** Se preparó utilizando el Procedimiento G. Se purificó mediante el vertido cuidadoso de la reacción en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 l) en agitación, se diluyó con acetato de etilo (1 l) y se agitó durante 15 minutos. Se filtró la mezcla resultante a través de tierra de diatomeas. Se separó la fase orgánica del filtrado y se lavó con agua (3 x 1 l) y a continuación con salmuera (1 l). La disolución resultante se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida dando 5-(6-amino-1-isopropil-1H-indol-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (2,03 g, cuant.) como una espuma amarilla: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,72 (m, 2H), 6,66 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,75 (s ancho, 2H), 1,55 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

**D. [3-(5-Ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida.** Se preparó usando el Procedimiento I. Se purificó por medio de cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos 1:1 hasta acetato de etilo) a continuación se cristalizó a partir de cloruro de metileno/hexanos (x2) para proporcionar N-[3-(5-ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida (1,96 g, 79%) como un sólido blanco: pf 189-191 °C; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSCM6 δ 9,60 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 6H); m/z 358 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 25 Ejemplo 124. N-[3-(5-Ciano-2-etil-2H-pirazol-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida

##### A. 2-Etil-5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carbonitrilo y 1-etil-5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo

Se trató una disolución en agitación de 5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carbonitrilo (0,400 g, 1,35 mmol) en DMF (10 ml) con una dispersión al 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (0,065 g, 1,62 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Tras este tiempo, la reacción se trató con yodoetano (0,295 g, 1,89 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras este tiempo, la reacción se extinguió cuidadosamente con agua (5 ml), se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml) y a continuación con salmuera (100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos 1:9 hasta acetato de etilo/hexanos 1:4) dando 2-etil-5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-carbonitrilo (0,195 g, 45 %) como un sólido naranja: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,44 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,63 (m, 9H) y 1-etil-5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (0,129 g, 30%) como un sólido amarillo: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,18 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

##### B. 5-(6-Amino-1-isopropil-1H-indol-3-il)-1-etil-1H-pirazol-3-carbonitrilo

Se agitó una disolución de 1-etil-5-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (0,127 g, 0,393 mmol) y de cloruro de estaño(II) dihidrato (0,887 g, 3,93 mmol) en DMF (2,5 ml) a 70 °C durante 1 hora. Tras este tiempo, la reacción se vertió cuidadosamente en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) en agitación, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla resultante se filtró a través de tierra de diatomeas. Se separó la fase orgánica del filtrado y se lavó con agua (3 x 50 ml) y a continuación con salmuera (50 ml). Se secó la disolución resultante sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el filtrado bajo presión reducida dando 5-(6-amino-1-isopropil-1H-indol-3-il)-1-etil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (0,126 g, cuant.) como una espuma amarilla. La espuma se utilizó sin otra purificación.

##### C. N-[3-(5-Ciano-2-etil-2H-pirazol-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida

Se agitó una disolución de 5-(6-amino-1-isopropil-1H-indol-3-il)-1-etil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (0,126 g, 0,393 mmol), piridina (0,062 g, 0,786 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,068 g, 0,590 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Tras este tiempo, la reacción se purificó directamente por medio de cromatografía (sílice, cloruro de metileno hasta acetato de etilo/cloruro de metileno 1:9) y a continuación se liofilizó a partir de acetone/agua dando N-[3-(5-ciano-2-etil-2H-pirazol-3-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida (0,132 g, 90 %) como un sólido de color morado claro: pf 144-145 °C; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ,60 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 4,73 (m,

1H), 4,27 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H); CLEM (Procedimiento 4) > 99 %, 6,96 min, m/z 372 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 270. N-[3-(4-Formil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida

5 **Procedimiento Z-1.** Se colocó N-[3-(4-ciano-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida (500 mg, 1,41 mmol), hiposulfito de sodio hidrato (311 mg, 3,53 mmol) y níquel Raney (disolución en agua al 50 %, 700 µl, 2,96 mmol) en un matraz de base redonda, a continuación se añadió agua (6 ml), ácido acético glacial (12 ml) y piridina (12 ml). Se calentó a 50 °C y se agitó durante 1,5 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, con agua (3 veces) y con salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (acetato de etilo del 2 % al 50 % en hexanos) dando N-[3-(4-formilfenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida (413,1 mg, 82 %). EMBR (IPA EV-) = 355,0 (M-H).

#### Ejemplo 94. N-[3-[4-(Hidroxiimino-metil)-fenil]-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida

15 **Procedimiento Z-2.** Se colocó N-[3-(4-formil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida y clorhidrato de hidroxilamina en un matraz de base redonda, bajo nitrógeno. Se añadió etanol (10 ml), tetrahidrofurano (10 ml) y piridina. Se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 horas. Se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con ácido clorhídrico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo del 5 % al 40 % en diclorometano) dando N-[3-[4-(hidroxiimino-metil)-fenil]-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida (241,1 mg, 69%). EMBR (IPA EV+) = 372,0 (M+H).

#### Ejemplo 271. N-[3-(3-Formil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida

25 Se preparó según el Procedimiento Z-1, sustancialmente de la misma manera que N-[3-(4-formil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,05 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, 7,5 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, 8,4 Hz), 7,72 (d, 1H, 7,5 Hz), 7,59-7,63 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,62-4,69 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,48 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

#### Ejemplo 272. N-[3-[3-(Hidroxiimino-metil)-fenil]-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida

Se preparó según el Procedimiento Z-2, sustancialmente de la misma manera que N-[3-[4-(hidroxiimino-metil)-fenil]-1-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida. EMBR (IPA EV+) = 372,0 (M+H).

#### Ejemplo 300. 1-N-Hidroxiiminil-2-fluoro-4-(1-(isopropil)-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-benceno

##### 30 A. 1-Formil-2-fluoro-4-(1-(isopropil)-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-benceno:

Se preparó según el Procedimiento Z-1, partiendo de 2-fluoro-4-(1-(isopropil)-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzonitrilo. Se purificó el residuo utilizando cromatografía (cloruro de metileno a EtOAc al 5 %/cloruro de metileno) dando el compuesto del título como un sólido amarillo (156 mg, 78 %). CL-EM: 375,1 (M+H).

35 B. Se preparó según el Procedimiento Z-2, partiendo de 1-formil-2-fluoro-4-(1-(isopropil)-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-benceno. Se purificó por cristalización a partir de hex/MeOH/cloruro de metileno dando el compuesto del título como un sólido amarillo claro (106 mg, 71 %).

#### Ejemplo 52. (S)-N-[1-sec-Butil-3-(5-formil-tiofen-2-il)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida

40 Se preparó según el procedimiento para 1-N-hidroxiiminil-2-fluoro-4-(1-(isopropil)-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-benceno usando los reactivos apropiados para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (95 %).

#### Ejemplo 275. [3-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il]-amida del ácido propano-2-sulfínico

45 **A.** Se enfrió una mezcla de disulfuro de isopropilo (3,77 g, 25,1 mmol) en ácido acético (2,90 ml) con un baño de salmuera/hielo en un matraz de base redonda de 50 ml equipado con una trampa de hidróxido de sodio 5 M, se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (10,5 g, 77,8 mmol) durante un período de 30 minutos. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 3 horas. Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación a 35 °C durante 1 hora más. El sistema se purgó con argón durante 25 minutos y se concentró bajo presión reducida a 45 °C proporcionando sulfonilcloruro de isopropilo (6,37 g, 100 %) como un aceite amarillo: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,30 (m, 1H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,44 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

50 **B.** Se enfrió una mezcla de 1-isopropil-3-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1H-indol-6-ilamina (0,442 g, 1,51 mmol) y trietilamina (0,306 g, 3,02 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) en un baño de salmuera/hielo en atmósfera de argón y se trató con una disolución de sulfonilcloruro de isopropilo (0,210 g, 1,66 mmol) en cloruro de metileno y la mezcla resultante se agitó en el baño de enfriamiento durante 30 min. Tras este tiempo, la reacción se diluyó con cloruro de metileno



(40 ml), se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), a continuación con agua (50 ml), a continuación con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Los sólidos se eliminaron por filtración, y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se trituró el residuo con cloruro de metileno en ebullición (X 3) y a continuación con acetonitrilo en ebullición, dando el compuesto del título (0,212 g, 37 %) como un sólido blanco: pf 173-175 °C dec.; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,48 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,81 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,28 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 3H); IEV EM m/z 382 [M+H]<sup>+</sup>: m/z 294 [M+H-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OS]<sup>+</sup>; HPLC (Procedimiento 2) > 99 % (ABC), Tr = 17,1 min.

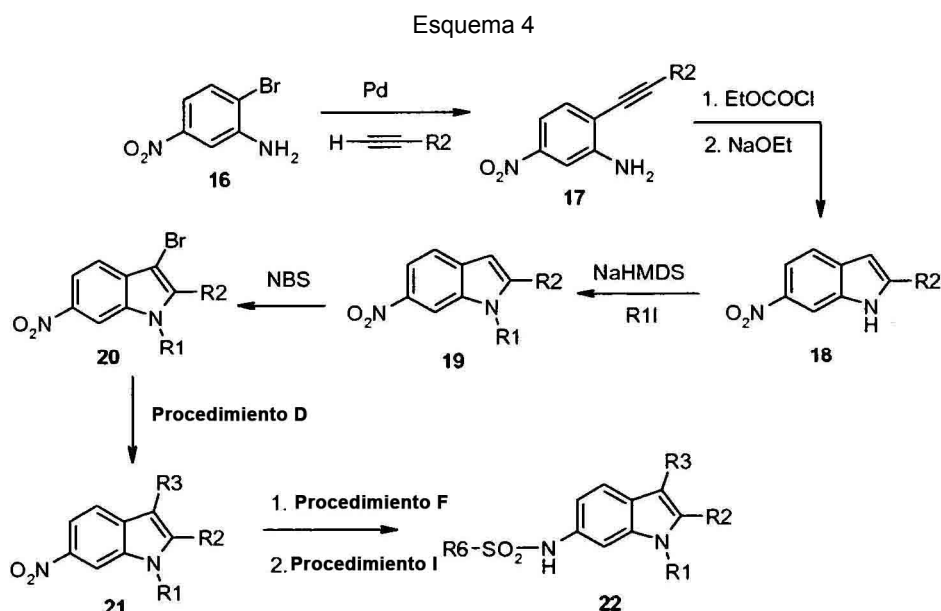
#### Ejemplo 276. 2-Fluoro-6-metil-4-(1-(isopropil)-6-metanosulfunilamino-1H-indol-3-il)-benzonitrilo.

**A. Alcohol 2-hidroxi-3-fluoro-5-bromobencílico.** Se añadió NaBH<sub>4</sub> (4,042 g, 106,84 mmol) durante 30 minutos a una mezcla de 2-hidroxi-3-fluoro-5-bromobenzaldehído (19,5 g, 89,037 mmol) y MeOH (445 ml) mantenida a 0 °C. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. El disolvente se eliminó parcialmente y se diluyó con EtOAc (500 ml). La mezcla resultante se acidificó con HCl 1N y se repartió. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, los sólidos se eliminaron por filtración y se concentró el filtrado proporcionando un sólido blanco. Se recrystalizó el sólido a partir de cloruro de Et<sub>2</sub>O/metileno/hexanos dando el compuesto del título como un sólido blanco (15,0 g, 76,2 %). EM-EV: 218,9 (A+H), 220,9 (A+2+H).

**B. 2-Hidroxi-3-fluoro-5-bromotolueno.** Se añadió BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub> (7,54 ml, 60 mmol) a una mezcla de alcohol 2-hidroxi-3-fluoro-5-bromobencílico (6,63 g, 30 mmol), Et<sub>3</sub>SiH (23,96 ml, 150 mmol) y cloruro de metileno (120 ml) mantenida a 0 °C. La reacción se agitó durante 10 minutos, a continuación se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas más. Se añadió Et<sub>3</sub>SiH (11,98 ml, 75 mmol) y BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub> (1,88 ml, 15 mmol) y se agitó durante otras 8 horas. De ser necesario, se repitió la operación. Una vez completada la reacción, se vertió en hielo/agua. Se añadió una cantidad mínima de Et<sub>2</sub>O para disolver el sólido y se repartió. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se eliminaron los sólidos por filtración y se concentró el filtrado. Se cristalizó a partir de cloruro de metileno/hexanos a -20 °C, a continuación se sometió a cromatografía (120 SiO<sub>2</sub>, hexanos, cloruro de metileno al 30 %/hexanos) dando el compuesto del título como un sólido blanco (3,71 g, 50,5 %; Fr = 0,2 [30 %/hex]).

**C.** Se trató 2-hidroxi-3-fluoro-5-bromotolueno utilizando el Procedimiento D anterior para obtener el compuesto del título. Fr = 0,43 (cloruro de metileno). EM-PA +: 328,1246 (M+H).

El siguiente Esquema 4 ilustra una ruta sintética general para proporcionar la funcionalidad deseada en la posición C2 del indol. Los expertos en la técnica entenderán que pueden utilizarse rutas sintéticas alternativas para proporcionar compuestos iguales o similares.



#### 5-Nitro-2-prop-1-inil-fenilamina (17, R2 = Me)

Se agitó una mezcla de 2-bromo-5-nitroanilina **16** (2,81 g, 12,95 mmol), diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,45 g, 0,65 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,12 g, 0,65 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) bajo una atmósfera inerte. La mezcla se saturó con gas propino, a continuación se añadió trietilamina (3,6 ml, 25,90 mmol), se selló el recipiente y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se concentró en vacío, se suspendió en 100 ml de éter dietílico, se añadió celite y se filtró. El filtrado se concentró en vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre

gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (9:1 v/v) para dar el compuesto del título, 1,75 g (76 %). EMBR (IPA EV+) = 177,0 (M+H).

### 2-Metil-6-nitro-1H-indol (**18**, R2 = CH<sub>3</sub>)

5 Se enfrió una mezcla de hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60 %, 0,33 g, 8,19 mmol) en DMF anhidro a 0 °C bajo atmósfera inerte. Se añadió 5-nitro-2-prop-1-inil-fenilamina **17** (1,31 g, 7,44 mmol) en 10 ml de DMF y se agitó durante 5 minutos. Se añadió clorofornato de etilo (0,78 ml, 8,19 mmol), se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se añadió acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado seguido por un lavado con salmuera acuosa saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío. Al residuo se le añadió una disolución de etóxido de sodio en etanol (0,6 M, 50 ml, 0,30 mmol) y se sometió a reflujo durante 14 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en vacío. Se disolvió nuevamente el residuo en éter dietílico y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado seguido por un lavado con salmuera acuosa saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró en vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (9:1) para dar el compuesto del título, 0,79 g (60 %). EMBR (IPA-EV) = 175,0 (M-H).

### 1-Etil-2-metil-6-nitro-1H-indol (**19**, R1 = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R2 = CH<sub>3</sub>)

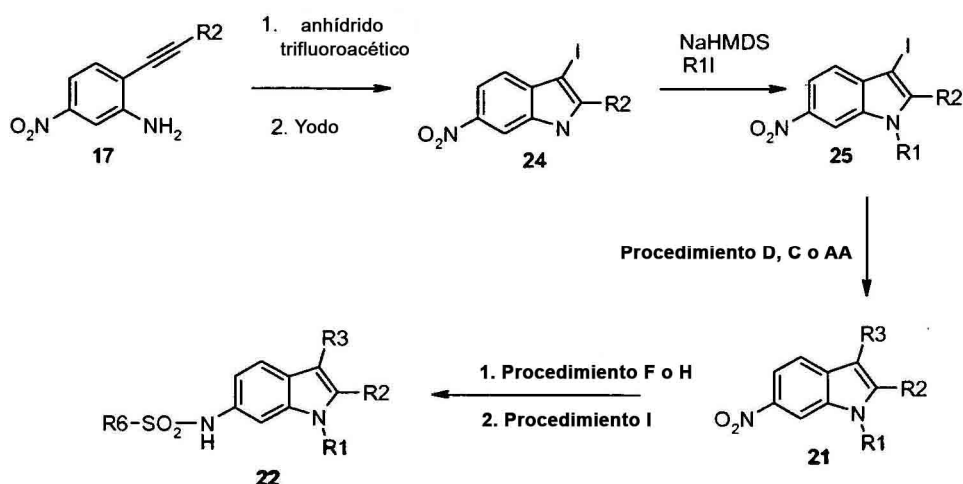
20 Se enfrió una disolución de 2-metil-6-nitro-1H-indol, **18** (0,31 g, 1,76 mmol) en DMF anhidro (5 ml) bajo atmósfera inerte a 0 °C. Se añadió hexametildisilazida de sodio (1,0 M en THF, 1,9 ml, 1,9 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió yodoetano (filtrado a través de alúmina básica) (0,43 ml, 5,28 mmol), se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó 2 horas. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se añadió acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado seguido por un lavado con salmuera acuosa saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío. Se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (9:1) para dar el compuesto del título, (0,36 g, 100 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2,47 (s, 3H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,23 (s, 3H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 1,9, 8,6 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

### 3-Bromo-1-etil-2-metil-6-nitro-1H-indol (**20**, R1 = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R2 = CH<sub>3</sub>)

30 Se agitó una disolución de 1-etil-2-metil-6-nitro-1H-indol, **19** (0,36 g, 1,76 mmol) y N-bromosuccinimida (0,31 g, 1,76 mmol) en THF anhidro (10 ml) bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se añadió acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado seguido por un lavado con salmuera acuosa saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío. Se sometió a cromatografía en gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (9:1) dando el compuesto del título y 1-etil-2-metil-6-nitro-1H-indol (0,37 g) sin reaccionar en una mezcla 4:1 que pudo utilizarse en la etapa posterior sin otra purificación. EMBR (IPA EV+) =: 283, 285 (M, M+2H).

35 Como alternativa, los indoles deseados con funcionalidad en la posición C2 se pueden preparar según los procedimientos generales del siguiente Esquema 5. Los expertos en la técnica entenderán que pueden usar rutas sintéticas alternativas para proporcionar compuestos iguales o similares.

Esquema 5



**Etil-3-yodo-6-nitro-1H-indol (24) (R2 = Et)**

5 A una disolución de 2-but-inil-5-nitro-fenilamina (2,98 g, 15,68 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadió 2,6-di-t-butil-4-metilpiridina seguida por anhídrido trifluoroacético (2,7 ml, 19,61 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con HCl y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo 2 veces con HCl y 1 vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró en vacío y se disolvió nuevamente en acetonitrilo anhidro (150 ml). A la disolución se le añadió carbonato de potasio (6,49 g, 47,04 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodo (11,94 g, 47,04 mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 min. La reacción se inactivó con tiosulfato de sodio 1M (100 ml) y se añadió agua (250 ml). La mezcla se agitó 30 minutos, a continuación se filtró y se lavó con agua dando 3,94 g (80 %) del compuesto del título.

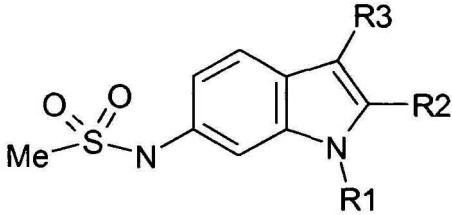
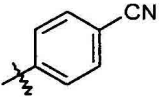
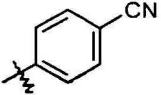
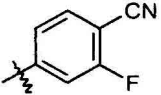
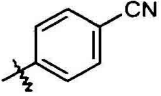
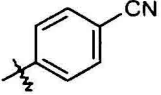
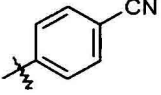
**10 1,2-Dietil-3-yodo-6-nitro-H-indol (25) (R1, R2 = Et)**

15 A una disolución de 2-etil-3-yodo-6-nitro-1H-indol (0,30 g, 0,95 mmol) en DMF anhidro (5 ml) se le añadió gota a gota hexametildisililamida de sodio (1,0 M en THF, 1,0 ml, 1,00 mmol) seguido por yoduro de etilo (0,23 ml, 2,85 mmol) y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con HCl y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 2 veces con HCl y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró en vacío y se sometió a cromatografía de resolución rápida con de acetato de etilo al 20 %/hexano dando 0,28 g (86 %) del compuesto del título.

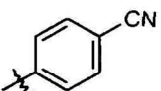
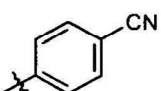
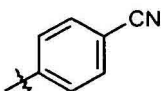
Los compuestos listados a continuación en la Tabla 7 pueden prepararse a partir de compuestos que tienen la estructura general de un núcleo indol ilustrada como Intermedio 17 según los procedimientos presentados anteriormente.

20

Tabla 7

Compuestos preparados a partir del intermedio 17						
						
Ej.	R1	R2	R3	Nombre	Prep†	Anal. †
280	Et	Me		N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-etil-2-metil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, H, I	354,0
281	Et	<i>i</i> -Pr		N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-etil-2-isopropil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, F, I	382,0 (M+H)
282	Et	Me		N-[3-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-1-etil-2-metil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	D, F, I	372,0 (M+H)
283	<i>n</i> -Pr	Me		N-[3-(4-Ciano-fenil)-2-metil-1-propil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, F, I	368,0 (M+H)
284	Me	Me		N-[3-(4-Ciano-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	C, F, I	340,0 (M+H)
285	<i>i</i> -Bu	Me		N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-isobutil-2-metil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	AA, F, I	382,0 (M+H)

(continuación)

Ej.	R1	R2	R3	Nombre	Prep†	Anal. †
286	<i>i</i> -Pr	Me		N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-isopropil-2-metil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	AA, F, I	368,0 (M+H)
287	Et	<i>n</i> -Pr		N-[3-(4-Ciano-fenil)-1-etil-2-propil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	AA, F, I	382,0 (M+H)
288	Et	Et		N-[3-(4-Ciano-fenil)-1,2-dietil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida	AA, F, I	368,0 (M+H)

† A menos que se indique lo contrario, los datos analíticos se refieren a los datos de los espectros de masas.

### Ensayos

El siguiente protocolo de ensayos y los resultados de los mismos que demuestran además la utilidad y la eficacia de los compuestos y/o procedimientos de la presente invención se dan con el objeto de ilustrar y no pretenden ser limitantes de ninguna manera. Para demostrar que los compuestos incluidos dentro de la presente invención presentan afinidad por los receptores de progesterona se llevan a cabo ensayos de unión. Los ensayos funcionales proporcionan respaldo acerca de que los compuestos de la presente invención presentan la capacidad de modular la actividad del receptor de progesterona. Todos los ligandos, radiomarcadores, disolventes y reactivos utilizados en los siguientes ensayos están disponibles fácilmente de fuentes comerciales, o pueden ser sintetizados fácilmente por un experto en la técnica.

### Ensayos de unión

Se usaron lisados celulares de células HEK293, que sobreexpresan GR (receptor de glucocorticoides), AR (receptor de andrógenos), MR (receptor de mineralocorticoides) o PR (receptor de progesterona) humanos, para los ensayos de unión competitiva para determinar los valores  $K_i$  para los compuestos de interés. Brevemente, los ensayos de unión competitiva se realizaron en un tampón que contenía HEPES 20 mM, pH = 7,6, EDTA 0,2 mM, NaCl 75 mM,  $MgCl_2$  1,5 mM, glicerol al 20 %, molibdato de sodio 20 mM, DTT 0,2 mM, aprotinina 20  $\mu$ g/ml y leupeptina 20  $\mu$ g/ml, usando o bien  $^3H$ -dexametasona 0,3 nM para la unión a GR,  $^3H$ -metiltienolona 0,36 nM para la unión a AR,  $^3H$ -aldosterona 0,25 nM para la unión a MR o  $^3H$ -metiltienolona 0,29 nM para la unión a PR, y o bien 20  $\mu$ g de lisado 293-GR, 22  $\mu$ g de lisado de 293-AR, 20  $\mu$ g de lisado 293-MR o 40  $\mu$ g de lisado 293-PR por pocillo. Se añadieron los compuestos de los ensayos competitivos en diversas concentraciones, en incrementos de media unidad logarítmica. La unión no específica se determinó en presencia de dexametasona 500 nM para la unión a GR, aldosterona 500 nM para la unión a MR o metiltienolona 500 nM para la unión a AR y la unión a PR. Las reacciones de unión (140  $\mu$ l) se incubaron durante la noche a 4 °C, a continuación se añadieron 70  $\mu$ l de tampón de carbón vegetal-dextrano frío (que contenía, por cada 50 ml de tampón de ensayo, 0,75 g de carbón vegetal y 0,25 g de dextrano) a cada reacción. Las placas se mezclaron durante 8 minutos en un agitador orbital a 4 °C. A continuación, las placas se centrifugaron a 3.000 rpm a 4 °C durante 10 minutos. Se transfirió una alícuota de 120  $\mu$ l de la mezcla a otra placa de 96 pocillos y se añadieron 175  $\mu$ l de líquido de centelleo Wallac Optiphase "Hisafe 3" a cada pocillo. Se sellaron las placas y se agitaron vigorosamente en un agitador orbital. Después de una incubación de 2 horas, las placas se leyeron en un contador Wallac Microbeta. Los datos se utilizaron para calcular una  $CI_{50}$  y el porcentaje de inhibición a 10  $\mu$ M. Las  $K_d$  para  $^3H$ -dexametasona para la unión a GR,  $^3H$ -metiltienolona para la unión a AR,  $^3H$ -aldosterona para la unión a MR o  $^3H$ -metiltienolona para la unión a PR, se determinaron mediante la unión de saturación. Los valores de  $CI_{50}$  para los compuestos se convirtieron a  $K_i$  usando la ecuación de Cheng-Prusoff y las  $K_d$  determinadas por el ensayo de unión de saturación.

Los compuestos preferidos de la presente invención tienen un valor de  $K_i \leq 100$  nM para la unión a PR. De más preferencia, los compuestos de la presente invención tienen un valor de  $K_i \leq 10$  nM para la unión a PR. Los compuestos particularmente de preferencia de la presente invención presentan una selectividad de unión a PR mayor que o igual a aproximadamente 10 veces la correspondiente a cada uno de MR, GR y AR según se determina por medio de la comparación de los valores de  $CI_{50}$  o los valores de  $K_i$  para los respectivos receptores.

40

**TABLA 8†**

**Resultados del ensayo de unión al receptor**

#	Ki PR	Ki MR	Ki AR	Ki GR
25	++++	0	0	0
28	++++	0	0	0
29	++++	+	++	++
30	++++	0	0	0
32	++++	0	0	0
36	++++	0	+	0
38	++++	+	+	0
43	++++	++	++	0
59	++++	0	+	0
63	++++	0	0	0
72	++++	++++	0	+++
74	++++	++	0	0
77	++++	++	++	++
78	++++	++	+++	++
83	++++	+	0	0
84	++++	+	+	0
85	++++	+	++	0
86	++++	0	0	0
87	++++	0	0	0
88	++++	0	0	0
89	+++	0	0	0
93	++++	++	++	0
94	++++	+	++	0
95	++++	+	+	0
96	++++	0	0	0
97	++++	0	0	0
98	++++	0	0	0
100	+++	0	0	0
107	+++	0	0	0

# Número de ejemplo;

† +++++: Ki < 50 nM;

+++ : 50 nM < Ki < 100 nM;

++ : 100 nM < Ki < 500 nM,

+ : 500 nM < Ki < 1000 nM;

0 : > 1000 nM

**Ensayos funcionales**

**Ensayo CTF para PR:**

- 5 Se transfectaron células HEK293 de riñón embrionario humano usando el reactivo de transfección Fugene. Brevemente, se transfectó el plásmido indicador pGL3 que contenía dos copias de GRE (elemento de respuesta a glucocorticoides <sup>5</sup>TGTACAGGATGTTCT<sup>3</sup>) y promotor TK (timidina cinasa) secuencia arriba del ADNc indicador de luciferasa, con un plásmido que expresa de manera constitutiva el receptor humano de progesterona (PR), usando un promotor viral de CMV (citomegalovirus). Las células se transfectaron en matraces T225 cm<sup>2</sup> en medio DMEM con suero fetal de ternera (FBS) al 5 % tratado con carbón vegetal. Después de una noche de incubación, las
- 10 células transfectadas se trataron con tripsina, se colocaron en placas de 96 pocillos en medio DMEM que contenía FBS al 5 % tratado con carbón vegetal, se incubaron durante 4 horas y, a continuación, se expusieron a varias

concentraciones de los compuestos de prueba en incrementos de dilución 1:4. En los ensayos en modo antagonista, también se añadieron al medio bajas concentraciones de agonista (0,05-0,08 nM de R5020). Después de 24 horas de incubación con los compuestos, se lisaron las células y se determinó la actividad de luciferasa. Los datos se ajustaron a una curva logística de ajuste de 4 parámetros para determinar los valores de CE<sub>50</sub> y CI<sub>50</sub>. La eficacia % se determinó frente a la estimulación máxima obtenida con R5020 30 nM. En el modo antagonista, la inhibición % se determinó frente a los efectos de R5020 30 nM solo. Los compuestos seleccionados de la presente solicitud mostraron una CI<sub>50</sub> inferior a 200 nM. El **ejemplo 48** mostró una CI<sub>50</sub> de aproximadamente 11,7 nM.

**Ensayo de C3 en útero de rata:**

Este ensayo mide el potencial antagonista de PR de los compuestos en ratas mediante la medición de una variable de ARNm de estimulación estrogénica en el útero (aumento del componente 3 del complemento, o C3), que es bloqueada de manera eficaz por un agonista de PR (R5020, 17 alfa, 21-dimetil-19-nor-pregn-4,9-dien-3,20-diona). La adición de un antagonista potencial de PR puede entonces neutralizar el efecto de bloqueo del agonista de PR, dando como resultado un aumento mensurable en la expresión uterina de C3.

En primer lugar, se administró a ratas hembra inmaduras Sprague Dawley (21 días de edad, cada una de aproximadamente 50 g de peso) la progestina R5020 por vía subcutánea en vehículo de aceite de sésamo a razón de 0,1 mg/kg. A continuación, se trataron las ratas con etinil estradiol en una dosis de 50 ug/kg más un compuesto de interés en dosis que variaban de 1 a 30 mg/kg preparadas en β-hidrox ciclodextrano al 20 % en agua para un volumen de sonda oral de 0,3 ml. Esta dosis se administró 3 veces en intervalos de 24 horas. Los grupos de control incluyeron ratas tratadas con uno de los siguientes (administrados y dosificados como se describió anteriormente): 1) vehículo de estrógeno (E2) + vehículo de R5020, 2) E2 + vehículo de R5020, 3) E2 + R5020 y 4) E2 + R5020 + asoprisnil (compuesto comparador, 5 mg/kg). Las ratas se sacrificaron por decapitación 2 horas después de administrada la dosis final (tiempo de dosificación total: 50 horas). Se extrajeron los úteros, se despojaron de tejido adiposo y se congeló rápidamente la mitad (un cuerno uterino) en nitrógeno líquido. Se homogeneizó el tejido en reactivo TRIzol usando perlas para lisis Lysing Matrix.

Se aisló el ARN por extracción con cloroformo del tejido homogeneizado, seguida por precipitación de la capa acuosa con isopropanol. El ARN se purificó además mediante la unión a una membrana a base de gel de sílice o a perlas magnéticas con una superficie de unión de ácidos nucleicos, y a continuación se eluyó con agua. El ARN se convirtió en ADNc de cadena sencilla por medio de la transcriptasa inversa. Estas plantillas de ADNc se analizaron por medio de PCR cuantitativa en tiempo real que amplifica de manera simultánea la serie cebador/sonda de C3 a un gen endógeno de control. Los datos de C3 resultantes se normalizaron con el control interno. (Adaptado de Lundeen, S. G. y col. J. Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2001, 78, 137-143). La Tabla 9 a continuación proporciona los datos para los compuestos representativos preparados según la presente invención.

**Ensayo de McPhail:**

Los efectos de los moduladores del receptor de progesterona sobre la transformación del endometrio uterino se evaluaron en conejos hembra blancos de Nueva Zelanda (Harlan, 800 a 900 g) utilizando el ensayo de McPhail adaptado de McPhail, MK. J Physiol. 1934: 145-156. Para evaluar los efectos antagonistas de los compuestos, se trataron los conejos por vía subcutánea con 17-β-estradiol encapsulado en ciclodextrina (Sigma, 10,52 ug/kg/día en 1 ml de solución salina) en los días 1-6. A continuación, se trataron los conejos por vía subcutánea con progesterona (Sigma, 1,0 mg/kg/día en 1 ml de aceite de maíz) en combinación con el compuesto de la presente invención (en povidona K12 al 15 %, Pluronic F68 (poloxámero 188) al 10 % en agua desionizada (DIW): sonda sometida a ultrasonido hasta una media < 2 micrómetros, volumen de la dosis de 3 ml) en los días 7-12. Para evaluar los efectos agonistas del compuesto, se trataron los conejos o bien con un compuesto de interés o bien con progesterona sola en los días 7-12. El día 13 se sacrificaron los animales, se extrajeron los úteros y se fijaron en formalina de cinc (Richard-Allan Scientific). Los úteros fijados se cortaron en secciones transversales de 2-3 mm y se tiñeron con hematoxilina y eosina. Se evaluó histológicamente un total de seis secciones (una sección proximal, una medial y una distal de cada cuerno uterino) y se puntuó el efecto progestacional utilizando el índice de McPhail. La prueba de McPhail se puede utilizar para identificar moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRM). La Tabla 9 a continuación proporciona los datos para los compuestos representativos preparados según la presente invención.

Tabla 9

Ej.	C3 DE50* (mg/kg)	Índice de McPhail** con 10 mpk (modo antagonista)	Índice de McPhail++ con 30 mpk (modo agonista)
50	+++	+	+
48	+++	+	+
197	+++	++	+
53	+	+++	++
170	+++	+++	+++

(continuación)

Ej.	C3 DE50* (mg/kg)	Índice de McPhail** con 10 mpk (modo antagonista)	Índice de McPhail++ con 30 mpk (modo agonista)
49	+++	+++	+++
Ensayo de C3	Índice de McPhail		
+++ <5	+++ ≥3		
++ 5-10	++ 2-3		
+ >10	+ <2		

### Procedimiento de tratamiento

5 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión “cantidad eficaz” significa una cantidad de compuesto de la presente invención, es decir, de Fórmula I, que es capaz de o eficaz para tratar o aliviar los síntomas de las diversas afecciones patológicas descritas en el presente documento. Una dosis específica de un compuesto administrado según la presente invención estará, por supuesto, determinada por las circunstancias particulares que rodeen el caso incluyendo, por ejemplo, pero sin limitación: el compuesto administrado, la vía de administración, el estado general del paciente y la afección patológica que se esté tratando. Una dosis diaria típica contendrá un nivel de dosis no tóxico de desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 1000 mg/día de un compuesto de la presente invención. Las dosis diarias de preferencia serán por lo general de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg/día.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por una diversidad de rutas, incluidas las vías oral, rectal, intravaginal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Estos compuestos se formulan de preferencia antes de la administración, cuya selección será decidida por el médico tratante. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales o solvatos, profármacos, enantiómeros o profármacos farmacéuticamente aceptables, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los ingredientes activos totales en tales formulaciones comprenden del 0,1 % al 99,9 % en peso de la formulación.

20 La expresión “farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en el presente documento, significa que el vehículo, diluyente, excipientes y sal son compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

25 Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden formularse con excipientes, diluyentes o vehículos comunes, y pueden formarse comprimidos, cápsulas, suspensiones, polvos y similares. Ejemplos no limitantes de excipientes, diluyentes y vehículos que son adecuados para tales formulaciones incluyen los siguientes: cargas y expansores tales como almidón, azúcares, manitol y derivados silícicos; agentes aglutinantes tales como carboximetilcelulosa y otros derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinil-pirrolidona; agentes humectantes tales como glicerol; agentes disgregantes tales como carbonato de calcio y bicarbonato de sodio; agentes para retardar la disolución tales como la parafina; aceleradores de la resorción tales como compuestos de amonio cuaternario, agentes tensioactivos tales como alcohol cetílico, monoestearato de glicerol; vehículos adsorbentes tales como caolín y bentonita; y lubricantes tales como talco, estearato de calcio y magnesio y polietilenglicoles sólidos.

35 Los compuestos se pueden formular también como elixires o soluciones para administración oral conveniente o como soluciones apropiadas para administración parenteral, por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa. Además, los compuestos se adaptan bien a la formulación como formas de liberación sostenida y similares. Las formulaciones pueden estar constituidas de modo que liberen el ingrediente activo sólo o preferiblemente en una ubicación fisiológica particular, posiblemente durante un período de tiempo. Los recubrimientos, las envolturas y matrices protectoras se pueden preparar, por ejemplo, a partir de sustancias poliméricas o ceras. Los compuestos de Fórmula I, generalmente, se administrarán en una formulación conveniente según lo determinado por el médico tratante.

45 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse junto con otro agente activo tal como uno o más de: moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM), estrógeno, agonistas de ER, antagonistas de ER, moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (SARM), agonistas o antagonistas de GnRH, P<sub>4</sub> (progesterona), progestina y otros agonistas o moduladores de PR. Cuando se utilizan en combinación con otro agente activo, un compuesto de la presente invención y el agente activo se pueden administrar simultáneamente o de manera secuencial. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede administrar simultáneamente con un SERM o una progestina para controlar la fertilidad. Cuando se administran simultáneamente, se entiende que los dos o más agentes activos se pueden administrar en una única formulación, es decir, un único comprimido, elixir, inyección o parche, o en formulaciones separadas, es decir, en comprimidos, elixires, parches o inyecciones preparados por separado.

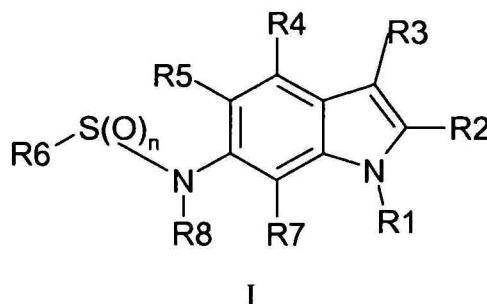
50

- 5 Como alternativa, un compuesto de la presente invención y otro agente activo pueden administrarse de forma secuencial. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención pueden administrarse de forma secuencial para tratar uno o más trastornos ginecológicos. Un compuesto de la presente invención pueden administrarse durante un primer período de dosificación. Después de ello, otro agente activo tal como una P4, una progestina u otros agonistas de PR pueden administrarse en un segundo período de dosificación. Entre el primer y el segundo período de dosificación se puede instituir o no un período sin tratamiento. Se entenderá que el orden de administración puede ser invertido, es decir, un compuesto de la presente invención puede administrarse durante el segundo período de dosificación después de que el otro agente activo se haya administrado durante el primer período de dosificación.
- 10 En otro régimen de tratamiento alternativo más, un compuesto de la presente invención y otro agente activo se pueden administrar de forma intermitente. Por ejemplo, un primer agente, tal como un compuesto de la presente invención, puede administrarse durante un período de dosificación, es decir, a través de un comprimido, una inyección, un elixir tomado dos veces al día, a diario o semanalmente (o a través de un parche), mientras que un
- 15 segundo agente, tal como uno de los agentes activos mencionados anteriormente, se administra en una o más veces o intervalos seleccionados durante el período de dosificación. Las veces o intervalos para la administración del segundo agente pueden ser seleccionados por un médico y dicha selección pueden basarse en el ciclo menstrual, las indicaciones físicas relacionadas, los niveles hormonales o el estado de la enfermedad según se considere médicamente prudente o necesario. Como se ha indicado anteriormente para el régimen de
- 20 administración secuencial, la administración de un compuesto de la presente invención como el primer agente y el otro agente activo como el segundo agente puede invertirse.
- 25 Como se describe en el presente documento, los compuestos de la presente invención proporcionan un uso ventajoso para tratar y o mejorar uno o más de los siguientes: tumores, neoplasias, miomas, leiomiomas (fibromas uterinos), endometriosis (adenomiosis), adherencias peritoneales posoperatorias, hiperplasia endometrial, síndrome de ovario poliquístico, carcinomas y adenocarcinomas del útero, ovario, mama, colon y próstata, infertilidad, control de la fertilidad, disfunción sexual femenina y otros síndromes ginecológicos o menstruales, tales como el sangrado anormal o disfuncional, la amenorrea, menorragia, hipermenorrea y dismenorrea, o secuelas patológicas debidas a los trastornos/síndromes anteriores.



## REIVINDICACIONES

## 1. Un compuesto de fórmula



en la que:

5 n es 1 o 2;

10 R1 está seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OR<sub>9</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, -SO<sub>n</sub>R<sub>11</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-R<sub>9</sub>, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo, en el que cada uno de los grupos cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo, mencionados ya sea individualmente o en combinación con un resto alquilo están opcionalmente sustituidos con desde 1 hasta 3 grupos seleccionados individualmente de halo, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, con la condición de que el arilo y heteroarilo no estén solamente di o tri sustituidos con sustituyentes alcoxi;

R2 está seleccionado de: H, halo, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>;

15 R3 está seleccionado de: benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, benzotiofenilo, cromenon-2-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-onilo, 1,3-dihidro-indol-2-onilo, furanilo, indan-1-onilo, indazolilo, isobenzofuran-1-onilo, isoxazolilo, naftalenilo, fenilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, tiofenilo, tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 grupos seleccionados individualmente de: halo, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(S)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -C=N-OR<sub>10</sub> y C(O)R<sub>12</sub>;

20

R4, R5 y R7 están seleccionados cada uno independientemente de: H, halo, -OH, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

25 R6 está seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo y alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;

R8 está seleccionado de: H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R9 está seleccionado individualmente de: H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> heterociclilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

30 R10 está seleccionado de: H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R11 está seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, arilo, heteroarilo, en el que los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con desde 1 hasta 3 grupos seleccionados individualmente de halo, -CN y -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

35 R12 está seleccionado de: H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

## 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R1 está seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-O-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R2 está seleccionado de: H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R3 está seleccionado de: un fenilo, naftilo o heteroarilo seleccionado de tioenilo, piridinilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolinilo, indan-1-onilo; cada uno opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres grupos seleccionados individualmente de: halo, -CN, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y -C(O)R<sub>12</sub>;

5

R4, R5 y R7 son cada uno individualmente H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R6 es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo;

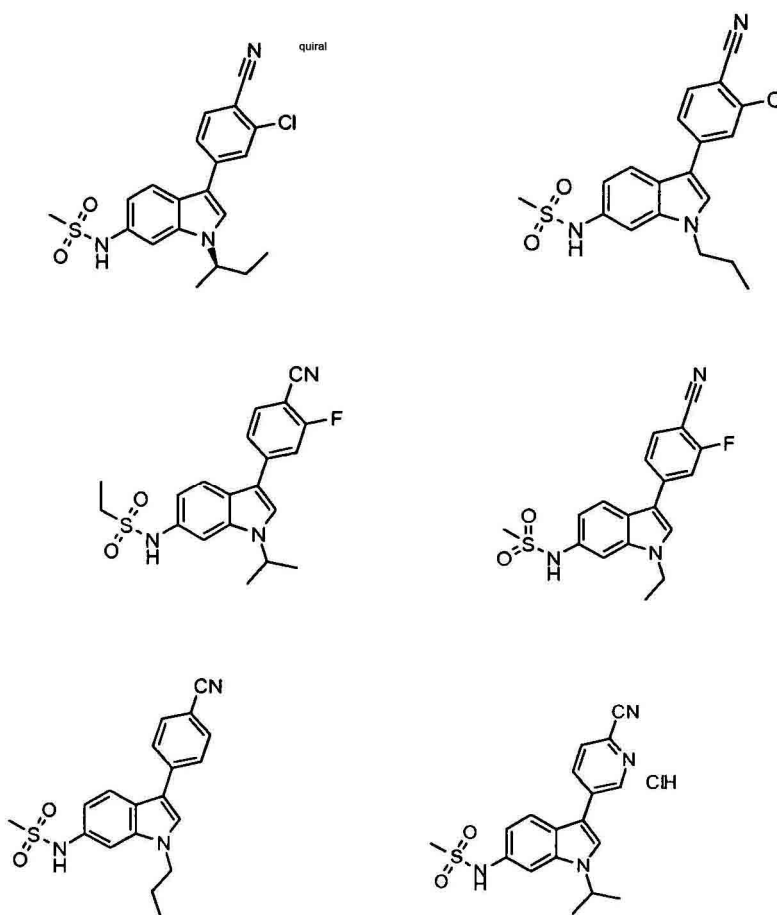
R8 es H;

R12 está seleccionado de: H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

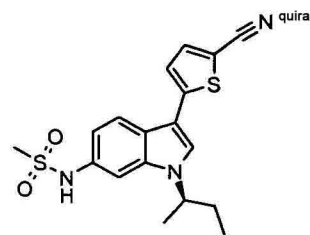
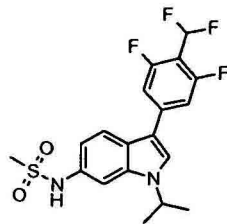
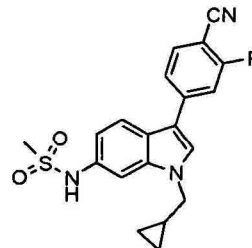
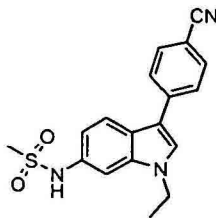
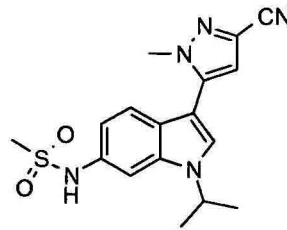
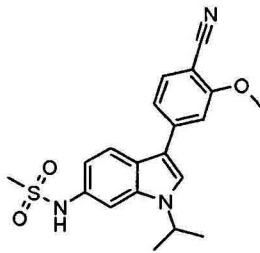
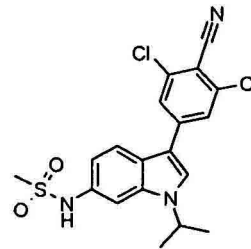
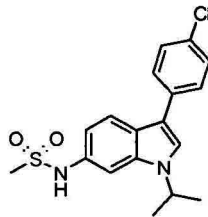
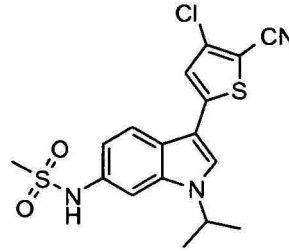
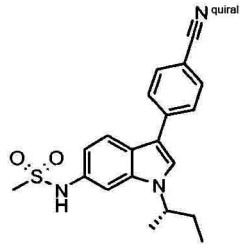
10

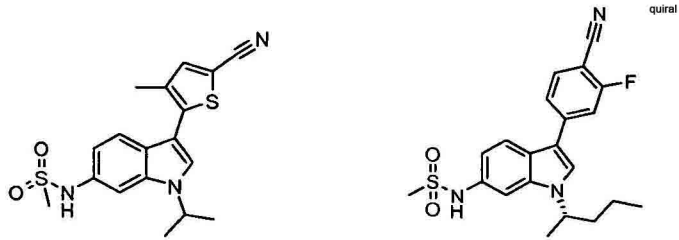
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes:

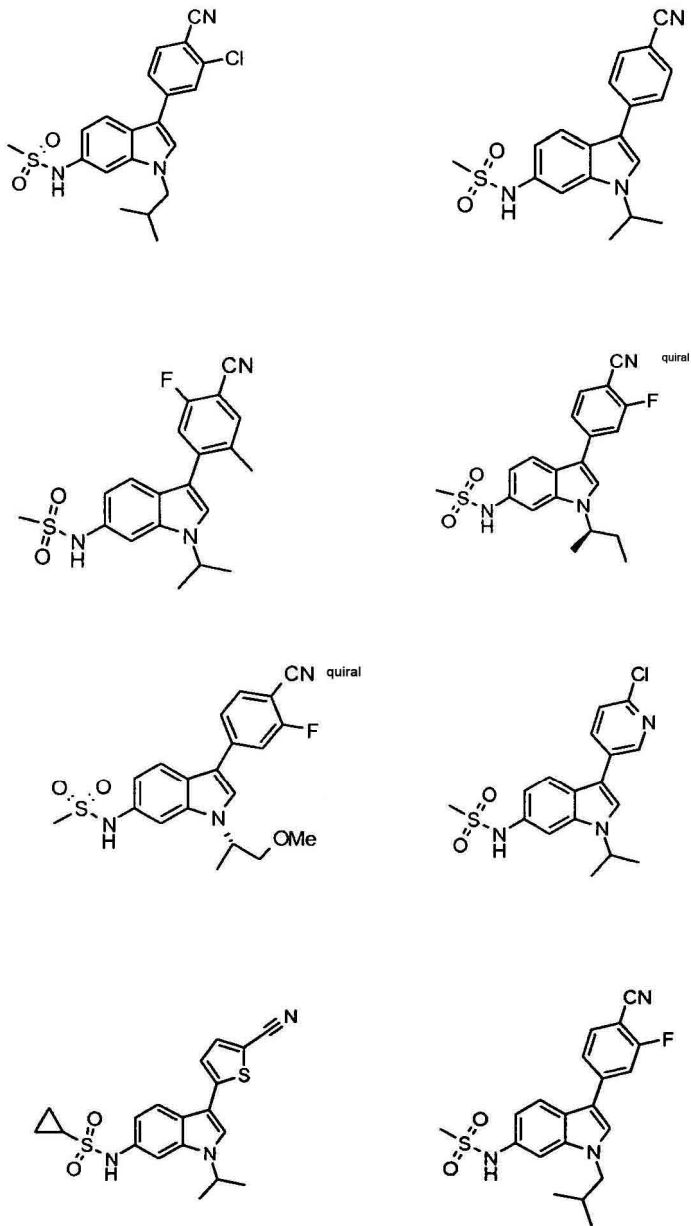


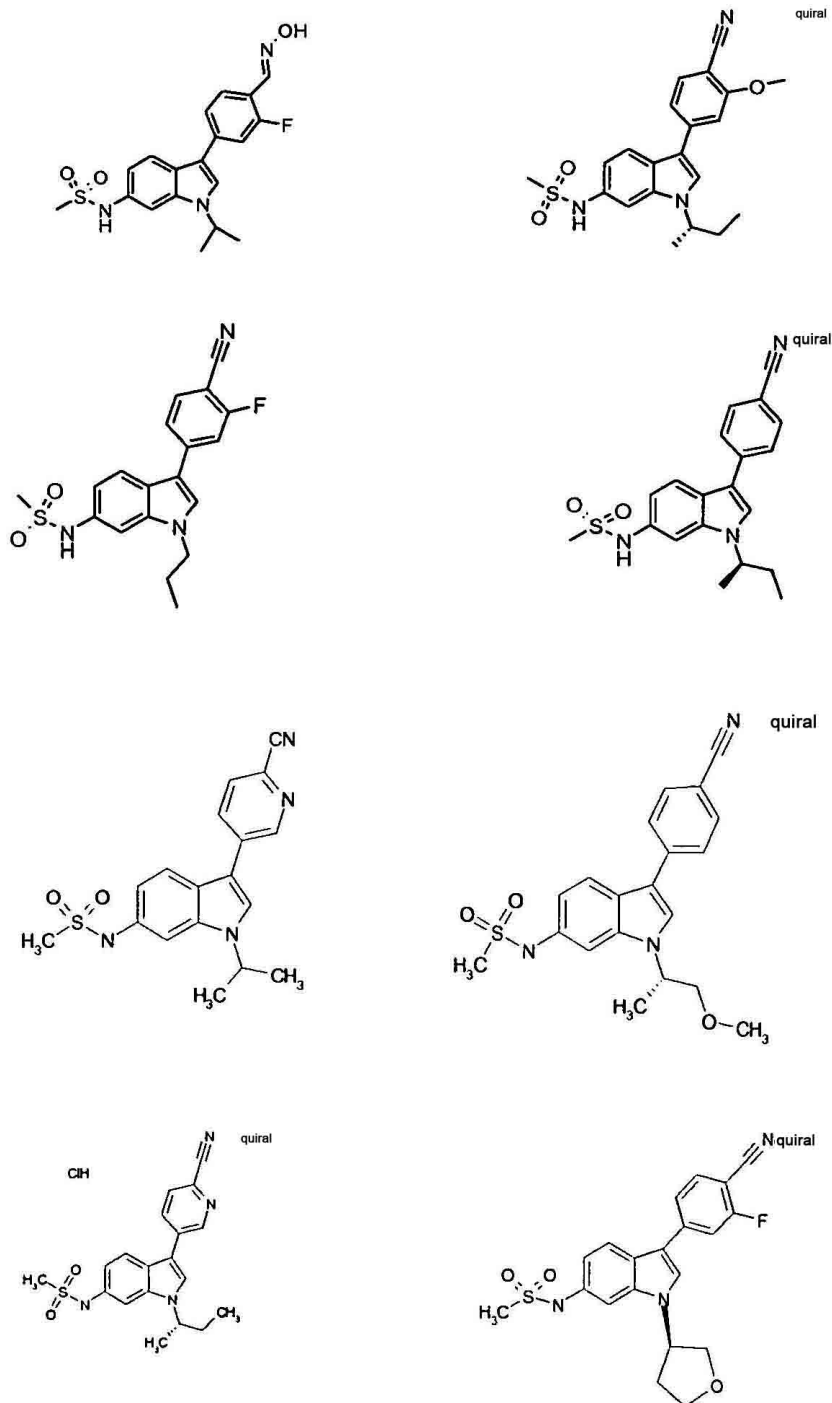
4. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes:





5. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes:



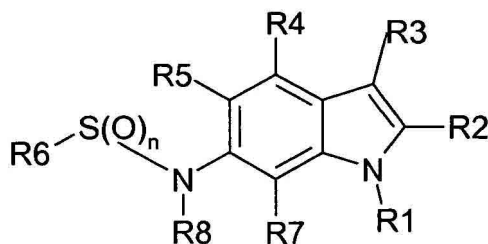


6. Un compuesto según la reivindicación 1, que es 2-fluoro-4-(1-(S-3-metoxipropan-2-il)-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzonitrilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos uno de: un vehículo, un diluyente y un excipiente.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como un medicamento.

9. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula:



I

en la que:

n es 1 o 2;

5 R1 está seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OR<sub>9</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, -SO<sub>n</sub>R<sub>11</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-R<sub>9</sub> y tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, en el que cada uno de los grupos cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, mencionados ya sea individualmente o en combinación con un resto alquilo están opcionalmente sustituidos con desde 1 hasta 3 grupos seleccionados individualmente de halo, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, con la condición de que el arilo y heteroarilo no estén solamente di o tri sustituidos con sustituyentes alcoxi;

10 R2 está seleccionado de: H, halo, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>;

15 R3 está seleccionado de: benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, benzotiofenilo, cromenon-2-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-onilo, 1,3-dihidro-indol-2-onilo, furanilo, indan-1-onilo, indazolilo, isobenzofuran-1-onilo, isoxazolilo, naftalenilo, fenilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydro-quinolinilo, tiofenilo, tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 grupos seleccionados individualmente de: halo, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(S)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -C=N-OR<sub>10</sub> y C(O)R<sub>12</sub>;

20 R4, R5 y R7 están seleccionados cada uno independientemente de: H, halo, -OH, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R8 está seleccionado de: H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

25 R9 está seleccionado individualmente de: H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> heterociclilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

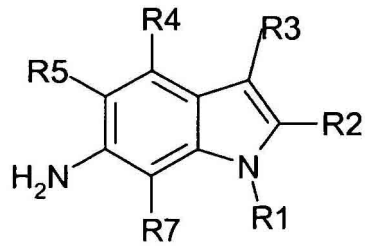
R10 está seleccionado de: H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R11 está seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, arilo, heteroarilo, en el que los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con desde 1 hasta 3 grupos seleccionados individualmente de halo, -CN y -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

30 R12 está seleccionado de: H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

comprendiendo dicho procedimiento combinar un compuesto de Fórmula II



II

con una base y R6SO<sub>2</sub>Cl,

en el que R6 está seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo y alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;

- 5 **10.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de leiomiomas en un mamífero.
- 11.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de la endometriosis.
- 12.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,
- 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de leiomiomas o endometriosis.