

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 447 543**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2008 E 08795629 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 2408761**

54 Título: **Derivados de indol sustituidos y métodos de utilización de los mismos**

30 Prioridad:

29.08.2007 US 968698 P

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

12.03.2014

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907 , US**

72 Inventor/es:

**ANILKUMAR, GOPINADHAN, N.;
BENNETT, FRANK;
CHAN, TIN-YAU;
CHEN, KEVIN, X.;
SANNIGRAHI, MOUSUMI;
VELAZQUEZ, FRANCISCO;
VENKATRAMAN, SRIKANTH;
ZENG, QINGBEI;
DUCA, JOSE, S.;
LESBURG, CHARLES, A.;
KOZLOWSKI, JOSEPH, A.;
NJOROGÉ, F., GEORGE;
ROSENBLUM, STUART, B. y
SHIH, NENG-YANG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 447 543 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

Derivados de indol sustituidos y métodos de utilización de los mismos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de indol 2-carboxi sustituidos, a composiciones que comprenden al menos un derivado de indol 2-carboxi sustituido y al uso de los derivados de indol 2-carboxi sustituidos para el tratamiento o prevención en un paciente de una infección viral o un trastorno relacionado con virus.

10

Antecedentes de la invención

El VHC es un virus de ARN monocatenario de sentido (+) que se ha implicado como el agente causativo principal en la hepatitis no A, no B (HNANB). La HNANB se diferencia de otros tipos de enfermedades hepáticas inducidas por virus, tales como virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis delta (VHD), así como de otras formas de enfermedades hepáticas tales como alcoholismo y cirrosis biliar primaria.

15

El virus de la hepatitis C es un miembro del género hepacivirus de la familia Flaviviridae. Es el principal agente causativo de la hepatitis viral no A no B y es la causa principal de hepatitis asociada a transfusión y representa una proporción significativa de casos de hepatitis en todo el mundo. Aunque la infección aguda del VHC es frecuentemente asintomática, casi el 80 % de los casos se resuelven en hepatitis crónica. Aproximadamente el 60 % de los pacientes desarrollan enfermedad hepática con diversos resultados clínicos que varían de un estado portador asintomático a hepatitis activa crónica y cirrosis hepática (que se produce aproximadamente en el 20 % de los pacientes), que está fuertemente asociada con el desarrollo de carcinoma hepatocelular (que se produce aproximadamente en el 1-5 % de los pacientes). La Organización Mundial de la Salud estima que 170 millones de personas están crónicamente infectadas con el VHC, con una estimación de 4 millones de personas en los Estados Unidos.

20

25

El VHC se ha implicado en cirrosis hepática e inducción de carcinoma hepatocelular. El pronóstico para pacientes que padecen infección por VHC sigue siendo malo ya que el VHC es más difícil de tratar que otras formas de hepatitis. Datos actuales indican un índice de supervivencia de cuatro años por debajo del 50 % para pacientes que padecen cirrosis y un índice de supervivencia de cinco años por debajo del 30 % para pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular resecable localizado. Los pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular no resecable localizado lo tienen incluso peor, ya que tienen un índice de supervivencia de cinco años de menos del 1 %.

30

El VHC es un virus de ARN con envoltura que contiene un genoma de ARN de sentido positivo monocatenario de aproximadamente 9,5 kb de longitud. El genoma del ARN contiene una región 5' no traducida (5' NTR) de 341 nucleótidos, una fase de lectura abierta (ORF, *Open Reading Frame*) grande que codifica un solo polipéptido de 3.010 a 3.040 aminoácidos y una región 3' no traducida (3'-NTR) de longitud variable de aproximadamente 230 nucleótidos. El VHC es similar en secuencia de aminoácidos y organización genómica a los flavivirus y pestivirus y por lo tanto el VHC se ha clasificado como un tercer género de la familia Flaviviridae.

35

40

La región 5' NTR, una de las regiones más conservadas del genoma viral, contiene un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES, *Internal Ribosome Entry Site*) que desempeña una función central en el inicio de la traducción de la poliproteína viral. Una sola fase de lectura abierta larga codifica una poliproteína, que se procesa co- o postraduccionalmente en proteínas virales estructurales (núcleo, E1, E2 y p7) y no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) por proteinasas celulares o virales. La región 3' NTR consta de tres regiones distintas: una región variable de aproximadamente 38 nucleótidos detrás del codón de terminación de la poliproteína, un tramo de poliuridina de longitud variable con sustituciones intercaladas de citidinas y 98 nucleótidos (nt) muy en el extremo 3' que están muy conservadas entre los diversos aislados del VHC. Por analogía con otros virus de ARN de cadena positiva, se piensa que la región 3' NTR desempeña una función importante en la síntesis de ARN viral. El orden de los genes dentro del genoma es: NH2-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH.

45

50

El procesamiento del núcleo (N) de proteínas estructurales, proteína de envoltura 1 y 2 (E1, E2) y la región p7 está mediado por peptidasas de señal del huésped. En cambio, la maduración de la región no estructural (NS) se realiza mediante dos enzimas virales. La poliproteína del VHC se escinde primero por una peptidasa de señal del huésped que genera las proteínas estructurales C/E1, E1/E2, E2/p7 y p7/NS2. La proteinasa NS2-3, que es una metaloproteasa, escinde después en la unión NS2/NS3. El complejo proteinasa NS3/4A (siendo NS3 una serina proteasa y actuando NS4A como un cofactor de la proteasa NS3), es después responsable del procesamiento de todas las uniones de escisión restantes. También se han identificado actividades ARN helicasa y NTPasa en la proteína NS3. Un tercio de la proteína NS3 funciona como una proteasa y los dos tercios restantes de la molécula actúan como la helicasa/ATPasa que se piensa que está implicada en la replicación del VHC. La NS5A puede fosforilarse y actúa como un supuesto cofactor de NS5B. La cuarta enzima viral, la NS5B, es una ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) asociada a membrana y un componente clave responsable de la replicación del genoma del ARN viral. La NS5B contiene el motivo de secuencia "GDD", que está muy conservado entre todas la RdRp caracterizadas hasta ahora.

55

60

65

Se piensa que la replicación del VHC se produce en complejos de replicación asociados a membrana. Dentro de estos, el ARN genómico de cadena positiva se transcribe en ARN de cadena negativa, que a su vez puede usarse como un molde para la síntesis de cadenas positivas genómicas de progenie. Al menos dos enzimas virales parecen estar implicadas en esta reacción: la NS3 helicasa/NTPasa y la ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B. Aunque la función de la NS3 en la replicación del ARN es menos clara, la NS5B es la enzima clave responsable de la síntesis de cadenas de ARN progenie. Usando baculovirus recombinante para expresar la NS5B en células de insecto y un ARN no viral sintético como sustrato, se han identificado dos actividades enzimáticas que están asociadas con esta: una actividad RdRp dependiente de cebador y una actividad transferasa terminal (TNTasa). Posteriormente se confirmó y se caracterizó adicionalmente a través del uso del genoma del ARN del VHC como un sustrato. Otros estudios han demostrado que la NS5B con un truncamiento en el aminoácido 21 C-terminal expresado en *Escherichia coli* es también activa para la síntesis de ARN *in vitro*. En determinados moldes de ARN, se ha demostrado que la NS5B cataliza la síntesis de ARN mediante un mecanismo de inicio desde el principio, que se ha postulado que es el modo de replicación viral *in vivo*. Se han encontrado moldes con extremos 3' monocatenarios, especialmente los que contienen un resto citidilato 3' terminal, que dirigen eficazmente la síntesis desde el principio. También ha habido pruebas de que la NS5B utiliza di o tri-nucleótidos como cebadores cortos para iniciar la replicación.

Está bien establecido que la infección persistente del VHC está relacionada con hepatitis crónica, y como tal, la inhibición de la replicación del VHC es una estrategia viable para la prevención de carcinoma hepatocelular. Las estrategias de tratamiento actuales para la infección del VHC adolecen de mala eficacia y de efectos secundarios adversos y actualmente se está realizando un gran esfuerzo dirigido al descubrimiento de inhibidores de la replicación del VHC que son útil para el tratamiento y la prevención de trastornos relacionados con el VHC. Nuevas estrategias actualmente en investigación incluyen el desarrollo de vacunas profilácticas y terapéuticas, la identificación de interferones con características farmacocinéticas mejoradas y el descubrimiento de agentes diseñados para inhibir la función de tres proteínas virales principales: proteasa, helicasa y polimerasa. Además, el propio genoma del ARN del VHC, particularmente el elemento IRES, se está aprovechando activamente como una diana antiviral usando moléculas antisentido y ribozimas catalíticas.

Terapias particulares para infección del VHC incluyen monoterapia con α -interferón y terapia de combinación que comprende α -interferón y ribavirina. Se ha demostrado que estas terapias son eficaces en algunos pacientes con infección del VHC crónica. El uso de oligonucleótidos antisentido para el tratamiento de infección por VHC también se ha propuesto así como el uso de ácidos biliares libres, tales como ácido ursodesoxicólico y ácido quenodesoxicólico, y ácidos biliares conjugados, tales como ácido tauroursodesoxicólico. También se han propuesto ésteres de ácido fosfonórmico como posiblemente para el tratamiento de diversas infecciones virales incluyendo el VHC. Sin embargo, el desarrollo de vacunas, se ha obstaculizado por el alto grado de heterogeneidad de cepas virales y evasión inmunitaria y por la ausencia de protección contra reinfección, incluso con el mismo inóculo.

El desarrollo de inhibidores de molécula pequeña dirigidos contra dianas virales específicas se ha convertido en un enfoque principal de investigación anti-VHC. La determinación de estructuras cristalinas para la NS3proteasa, NS3 ARN helicasa y NS5B polimerasa ha proporcionado importantes percepciones estructurales que pueden ayudar en el diseño lógico de inhibidores específicos.

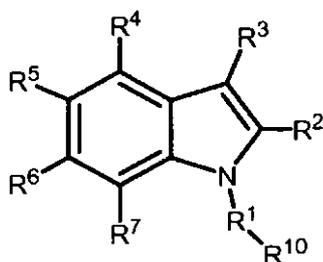
La ARN polimerasa dependiente de ARN, NS5B, es una diana importante y atractiva para inhibidores de molécula pequeña. Estudios con pestivirus han demostrado que el compuesto de molécula pequeña VP32947 (3-(((2-dipropilamino) etil) tio]-5H-1,2,4-triazino [5,6-b] indol) es un fuerte inhibidor de la replicación de pestivirus y más probablemente inhibe la enzima NS5B ya que cepas resistentes están mutadas en este gen. También se ha observado inhibición de actividad RdRp por (-) β -L-2',3'-didesoxi-3'-tiacitidin 5'-trifosfato (3TC; lamivudina trifosfato) y ácido fosfonoacético.

El documento WO2007/084413 desvela derivados de indol sustituidos y composiciones farmacéuticas de los mismos indicados por ser útiles en el tratamiento de infección por hepatitis C. El documento WO 2005/034941 desvela indoles y azaindoles sustituidos y composiciones farmacéuticas de los mismos indicados por ser útiles en el tratamiento de infección por hepatitis C.

A pesar del intenso esfuerzo dirigido al tratamiento y la prevención del VHC e infecciones virales relacionadas, existe una necesidad en la técnica de compuestos no peptídicos, de molécula pequeña, que tengan propiedades fisicoquímicas deseables o mejoradas que sean útiles para la inhibición de virus y para el tratamiento de infecciones virales y trastornos relacionados con virus.

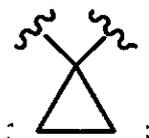
Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):

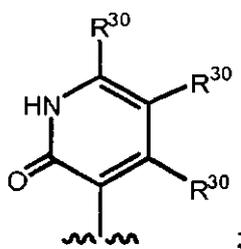


(I)

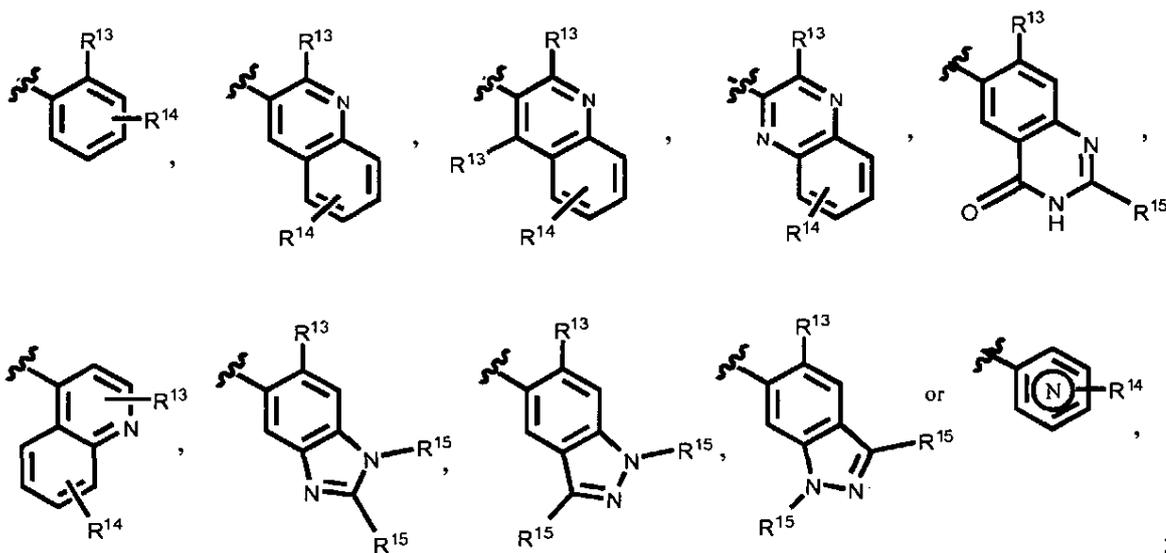
y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
 R^1 es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ o



5 R^2 es $-C(O)OH$.
 R^3 es:



10 R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son cada uno, independientemente, H, alquilo, $-[C(R^{12})_2]_q$ -cicloalquilo, $-[C(R^{12})_2]_q$ -heterocicloalquilo, haloalquilo, halo, $-OH$, $-OR^9$ o $-N(R^9)_2$;
 cada vez que aparece R^9 es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, haloalquilo o hidroxialquilo;
 R^{10} es:



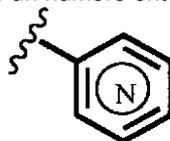
15 cada vez que aparece R^{11} es independientemente alquilo, arilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o hidroxialquilo;
 cada vez que aparece R^{12} es independientemente H, halo, $-N(\text{alquilo})_2$, $-OH$, $-O$ -alquilo, alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, o dos grupos R^{12} , junto con los átomos de carbono a los que están acoplados, se unen para formar un grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo o $C=O$;
 R^{13} es H, F, Br o Cl;
 20 R^{14} representa hasta 4 sustituyentes opcionales y adicionales, cada uno seleccionado independientemente entre

alquilo, cicloalquilo, CF_3 , $-\text{CN}$, halo, $-\text{O}$ -alquilo, $-\text{O}$ -haloalquilo, $-\text{NHSO}_2$ -alquilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2$ -alquilo, $-\text{SO}_2\text{NH}$ -alquilo, $-\text{S}$ -alquilo, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})$ -alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo, $-\text{C}(\text{O})$ -heterocicloalquilo y heteroarilo;

5 cada vez que aparece R^{15} es independientemente alquilo, cicloalquilo, CF_3 , $-\text{CN}$, halo, $-\text{O}$ -alquilo, $-\text{O}$ -haloalquilo, $-\text{NHSO}_2$ -alquilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2$ -alquilo, $-\text{SO}_2\text{NH}$ -alquilo, $-\text{S}$ -alquilo, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})$ -alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo, $-\text{C}(\text{O})$ -heterocicloalquilo o heteroarilo;

10 cada vez que aparece R^{30} es independientemente, H, halo, $-\text{N}(\text{alquil})_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -alquilo, $-\text{O}$ -haloalquilo, alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, o dos grupos R^{30} adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están acoplados, se unen para formar un anillo de 3 a 7 miembros seleccionado entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo;

cada vez que aparece q es independientemente un número entero que varía de 0 a 4;
cada vez que aparece r es independientemente un número entero que varía de 1 a 4; y



15 representa un grupo piridilo, en el que el átomo de nitrógeno del anillo puede estar en cualquiera de las cinco posiciones de átomo de anillo sin sustituir.

Los compuestos de fórmula (I) (en el presente documento denominados en su conjunto "derivados de indol 2-carboxi sustituidos") y sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles para el tratamiento o
20 prevención en un paciente de una infección viral o un trastorno relacionado con virus.

La presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de al menos un derivado de indol 2-carboxi sustituido o una sal, o un solvato del mismo, farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones pueden ser útiles para el tratamiento o prevención en
25 un paciente de una infección viral o una enfermedad relacionada con virus.

A continuación, los detalles de la invención se exponen en la descripción detallada adjunta.

30 Descripción detallada de la invención

Definiciones y abreviaturas

Los términos usados en el presente documento tienen sus significados habituales y el significado de dichos términos es independiente en cada aparición de los mismos. A pesar de esto, y excepto cuando se indique lo contrario, las
35 siguientes definiciones se aplican a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones. Pueden usarse nombre químicos, nombre comunes y estructuras químicas de forma intercambiable para describir la misma estructura. Si se hace referencia a un compuesto químico usando tanto una estructura química como un nombre químico y existe una ambigüedad entre la estructura y el nombre, predomina la estructura. Estas definiciones se aplican independientemente de si se usa un término en sí mismo, o junto con otros términos, a menos que se indique otra cosa. Por tanto, la definición de "alquilo" se aplica a "alquilo", así como a las porciones "alquilo" de "hidroxialquilo", "haloalquilo", "alcoxi," etc...

Como se usa en la presente memoria, y a lo largo de la presente divulgación, debe interpretarse que los siguientes
45 términos, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

Un "paciente" es un ser humano o un mamífero no humano. En una realización, un paciente es un ser humano. En otra realización, un paciente es un mamífero no humano, incluyendo, pero sin limitación, un mono, perro, babuino, mono rhesus, ratón, rata, caballo, gato o conejo. En otra realización, un paciente es un animal de compañía, incluyendo, pero sin limitación, un perro, gato, conejo, caballo o hurón. En una realización, un paciente es un perro. En otra realización,
50 un paciente es un gato.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo hidrocarburo alifático está reemplazado por un enlace sencillo. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado y puede contener de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En una realización, un grupo alquilo contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquilo contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, n-pentilo, neo-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo y neohexilo. Un grupo alquilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada
60 sustituyente independientemente entre el grupo que consiste en halo, alqueno, alquino, $-\text{O}$ -arilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, ciano, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -alquilo, $-\text{O}$ -haloalquilo, $-\text{alqueno-O}$ -alquilo, alquiltio, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$,

-N(alquilo)₂, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NHC(O)-alquilo, -NHC(O)NH-alquilo, -NHSO₂-alquilo, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NH(cicloalquilo), -OC(O)-alquilo, -OC(O)-arilo, -OC(O)-cicloalquilo, -C(O)alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo. En una realización, un grupo alquilo está sin sustituir. En otra realización, un grupo alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal. En otra realización, un grupo alquilo es un grupo alquilo ramificado.

"Arilo" se refiere a un sistema de anillos aromático, monocíclico o multicíclico, que tiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono en el anillo. En una realización, un grupo arilo tiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo. Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen más adelante en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo ilustrativos incluyen fenilo y naftilo. En una realización, un grupo arilo está sin sustituir. En otra realización, un grupo arilo es un grupo fenilo.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos mono o multicíclico, no aromático que tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo. En una realización, un cicloalquilo tiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo. En otra realización, un cicloalquilo tiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos ilustrativos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos ilustrativos incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares. Un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen más adelante en el presente documento. En una realización, un grupo cicloalquilo está sin sustituir.

El término "halo", como se usa en el presente documento, significa -F, -Cl, -Br o -I. En una realización, halo se refiere a -Cl o -F.

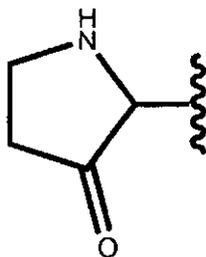
El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un halógeno. En una realización, un grupo haloalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En otra realización, un grupo haloalquilo está sustituido con 1 a 3 átomos de F. Los ejemplos no limitantes de grupos haloalquilo ilustrativos incluyen -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl y -CCl₃.

El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo -OH. En una realización, un grupo hidroxialquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos hidroxialquilo ilustrativos incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo y -CH(OH)CH₂CH₃.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, en el que de 1 a 4 de los átomos en el anillo es independientemente O, N o S y el resto de los átomos en el anillo son átomos de carbono. En una realización, un grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heteroarilo es monocíclico y tiene 5 o 6 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heteroarilo es monocíclico y tiene 5 o 6 átomos en el anillo y al menos un átomo de nitrógeno. Un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen más adelante en el presente documento. Un grupo heteroarilo está unido a través de un átomo de carbono del anillo y cualquier átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el *N*-óxido correspondiente. El término "heteroarilo" también incluye un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, que se ha condensado en un anillo de benceno. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos ilustrativos incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares. El término "heteroarilo" también se refiere a restos heteroarilo parcialmente saturados, tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahydroquinolilo y similares. En una realización, un grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo de 6 miembros. En otra realización, un grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo de 5 miembros.

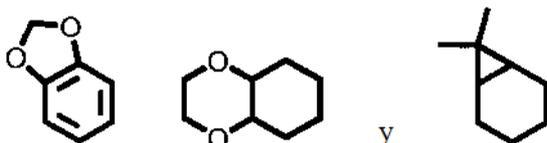
El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a a un sistema de anillos monocíclico o multicíclico, saturado, no aromático, que comprende de 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que de 1 a 4 de los átomos en el anillo son independientemente O, S o N y el resto de los átomos en el anillo son átomos de carbono. En una realización, un grupo heterocicloalquilo tiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo tiene 5 o 6 átomos en el anillo. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema de anillos. Cualquier grupo -NH en un anillo heterocicloalquilo puede existir protegido, tal como, por ejemplo, en forma de un grupo -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) y similares; dichos grupos heterocicloalquilo protegidos se consideran parte de la presente invención. Un grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes y son como se definen más adelante en el presente documento. El átomo de nitrógeno o azufre del heterocicloalquilo puede

oxidarse opcionalmente en el *N*-óxido, *S*-óxido o *S,S*-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de anillos heterocicloalquilo monocíclico ilustrativos incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, lactama, lactona y similares. Un átomo de carbono del anillo de un grupo heterocicloalquilo puede estar funcionalizado en forma de un grupo carbonilo. Un ejemplo ilustrativo de dicho grupo heterocicloalquilo es pirrolidonilo:



En una realización, un grupo heterocicloalquilo es un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es un grupo heterocicloalquilo de 5 miembros.

La expresión "sustituyente del sistema de anillo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo sustituyente acoplado a un sistema de anillos aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema de anillos. Los sustituyentes del sistema de anillos pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, alquilheteroarilo, -OH, hidroxialquilo, -O-alquilo, -alqueno-O-alquilo, -O-arilo, aralcoxi, acilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, heterociclilo, -OC(O)-alquilo, -OC(O)-arilo, -OC(O)-cicloalquilo, -C(=N-CN)-NH₂, -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NH(alquilo), Y₁Y₂N-, Y₁Y₂N-alqueno-, Y₁Y₂NC(O)-, Y₁Y₂NSO₂- y -SO₂NY₁Y₂, en los que Y₁ e Y₂ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y aralquilo. "Sustituyente del sistema de anillos" también puede significar un solo resto que reemplace simultáneamente dos hidrógenos disponibles en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada carbono) o un sistema de anillos. Son ejemplos de dicho resto metilendioxi, etilendioxi, -C(CH₃)₂- y similares, que forma restos, tales como, por ejemplo:



El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado está reemplazado por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten sin dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se pretende un compuesto que sea lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

La expresión "opcionalmente sustituido", como se usa en el presente documento, significa la sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

Las expresiones "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada", como se usa en el presente documento, para un compuesto, se refiere a el estado físico de dicho compuesto después de aislarse de un proceso sintético (por ejemplo, de una mezcla de reacción), o fuente natural o combinación de los mismos. Por lo tanto, las expresiones "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto, se refieren al estado físico de dicho compuesto después de obtenerse de un proceso o procesos de purificación descritos en el presente documento o bien conocidos para el técnico experto (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares), de una pureza suficiente para poder caracterizarse por técnicas analíticas convencionales descritas en el presente documento o bien conocidas para el técnico experto.

También debe indicarse que cualquier carbono así como cualquier heteroátomo con valencias sin satisfacer en el texto, esquemas, ejemplos y Tablas en el presente documento, se asume que tienen el número de átomos de hidrógeno para satisfacer la valencias.

Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en una forma modificada para evitar reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Se reconocerán grupos protectores adecuados por los expertos en la materia, así como por referencia a libros de texto convencionales, tales como, por ejemplo, T. W. Greene y col., *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclo, R¹¹, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula (I) o (II), su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición, a menos que se indique otra cosa.

Uno o más compuestos de la invención pueden existir en formas sin solvatar, así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como sin solvatar. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas disolventes. Esta asociación física implica grados diferentes uniones iónicas y covalentes, incluyendo unión de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos ilustrativos incluyen etanolatos, metanolatos y similares. "Hidrato" es un solvato en el que la molécula de disolvente es H₂O.

Uno o más compuestos de la invención pueden convertirse opcionalmente en un solvato. La preparación de solvatos se conoce generalmente. Por lo tanto, por ejemplo, M. Caira y col., *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) describen la preparación de los solvatos del fluconazol antifúngico en acetato de etilo, así como en agua. Se describen preparaciones similares de solvatos, hemisolvato, hidratos y similares por E. C. van Tonder y col., *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham y col., *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un proceso típico, no limitante, implica disolver el compuesto de la invención en cantidades deseadas del disolvente deseado (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura superior a temperatura ambiente, y enfriar la solución a una velocidad suficiente para que se formen cristales que después se aíslan por métodos convencionales. Técnicas analíticas, tales como, por ejemplo espectroscopia I. R., muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende describir una cantidad de compuesto o una composición de la presente invención que es eficaz para tratar o prevenir una infección viral o un trastorno relacionado con virus.

Los derivados de indol 2,3-sustituido pueden formar sales, y dichas sales se incluyen dentro del alcance de la presente invención. En el presente documento, la referencia a un derivado de indol 2,3-sustituido se entiende que incluye la referencia a sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal(es)", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un derivado de indol 2,3-sustituido contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitación una piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, pero sin limitación, un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal(es)" como se usa en el presente documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Pueden formarse sales de los compuestos de la Fórmula I, por ejemplo, haciendo reaccionar un derivado de indol 2,3-sustituido con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que la sal precipite o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos,) y similares. Además, se describen ácidos que generalmente se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básico, por ejemplo, por P. Stahl y col., *Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge y col., *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson y col., *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; y en *The Orange Book* (Food y Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio Web). Estas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia a las mismas.

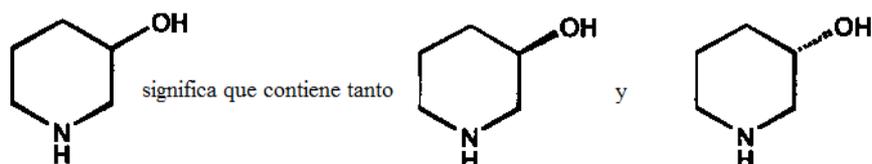
Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como dicitclohexilaminas, t-butilaminas, colina y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros and yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Se pretende que todas estas sales de ácidos y sales de bases sean sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención, y todas las sales de ácidos y bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.

5 Los derivados de indol 2,3-sustituídos pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existen en formas estereoisoméricas diferentes. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los derivados de indol 2,3-sustituídos así como mezclas de las mismas, incluyendo mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un derivado de indol 2,3-sustituído incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas cis como trans, así como mezclas, están incluidas dentro del alcance de la invención.

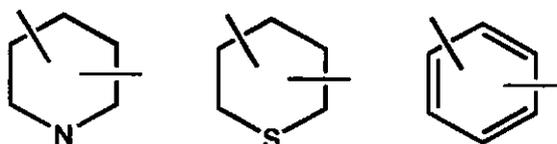
Pueden separarse mezclas diastereoméricas en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. También, algunos de los derivados de indol 2,3-sustituídos pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. También pueden separarse enantiómeros mediante el uso de columna de HPLC quiral.

La línea recta - como un enlace indica generalmente una mezcla de, o ambos de, los isómeros posibles, el ejemplo o ejemplos no limitantes incluyen, los que contienen estereoquímica (R) y (S). Por ejemplo,



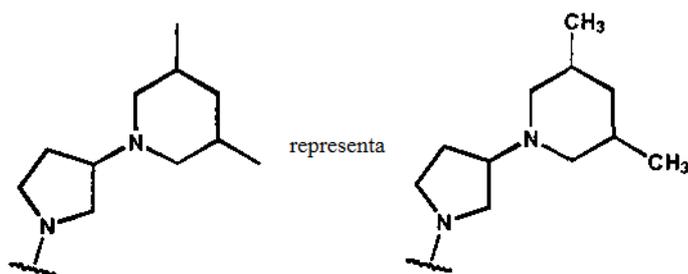
Una línea de puntos (-----) representa un enlace opcional.

Líneas representadas en el interior de los sistemas de anillos, tales como, por ejemplo:



indican que la línea indicada (enlace) puede estar acoplada a cualquiera de los átomos sustituibles en el anillo, los ejemplos no limitantes incluyen átomos de carbono, nitrógeno y azufre en el anillo.

Como se sabe bien en la técnica, un enlace representado a partir de un átomo en particular, en el que no se representa ningún resto en el extremo terminal del enlace indica un grupo metilo enlazado a través de dicho enlace al átomo, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo:



Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo aquellos de las sales y solvatos de los compuestos), tales como los que pueden existir gracias a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se incluyen dentro del alcance de esta invención, así como lo hacen isómeros posiciones (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo).

Por ejemplo, si un derivado de indol 2,3-sustituido incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas cis como trans, así como mezclas, están incluidas dentro del alcance de la invención.

5 Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los demás estereoisómeros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se ha definido por la Recomendaciones de la IUPAC de 1974. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, tiene la intención de aplicarse por igual a la sal, solvato, éster y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, isómeros posiciones, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

15 La presente invención también abarca compuestos isotópicamente marcados de la presente invención que son idénticos a los enumerados en el presente documento, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Dichos compuestos son útiles como reactivos terapéuticos, diagnósticos o de investigación. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente.

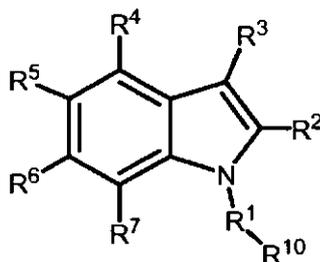
20 Ciertos derivados isotópicamente marcados de indol 2,3-sustituido (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución en tejido del compuesto y/o sustrato. Se prefieren particularmente isótopos tritiados (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semi-vida *in vivo* o menos requisitos de dosificación) y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Generalmente, pueden prepararse derivados de indol 2,3-sustituidos isotópicamente marcados siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos más adelante en el presente documento, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente adecuado.

30 Pretenden incluirse en la presente invención, formas polimórficas de los derivados de indol 2,3-sustituidos, y de las sales, solvatos, hidratos, ésteres y profármacos de los derivados de indol 2,3-sustituidos.

35 Las siguientes abreviaturas se usan más adelante y tienen los siguientes significados: CDI es N,N'-Carbonildiimidazol; DABCO es 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octano; dba es dibencilidenoacetona; DBU es 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; DCM es diclorometano; DIEA es dietilamina; DIPEA es diisopropilamina; DMF es dimetilformamida; dppf es 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; EDCI es 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Et es etilo; Et₃N es trietilamina; EtOAc es acetato de etilo; HATU es N-óxido hexafluorofosfato de N-(dietilamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metileno]-N-metilmetanaminio; HPLC es cromatografía líquida de alto rendimiento; MeOH es metanol; EM es espectrometría de masas; NBS es N-bromosuccinimida; NIS es N-yodosuccinimida; PPA es ácido fosfórico; TBAF es fluoruro de tetra-n-butilamonio; THF es tetrahydrofurano; TLC es cromatografía de capa fina y TMS es trimetilsililo.

Los derivados de indol sustituidos con 2-carboxi de Fórmula (I)

45 La presente invención proporciona derivados de indol sustituidos con 2-carboxi que tienen la fórmula:



(I)

50 y sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^{10} se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

En una realización, R^1 es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ o



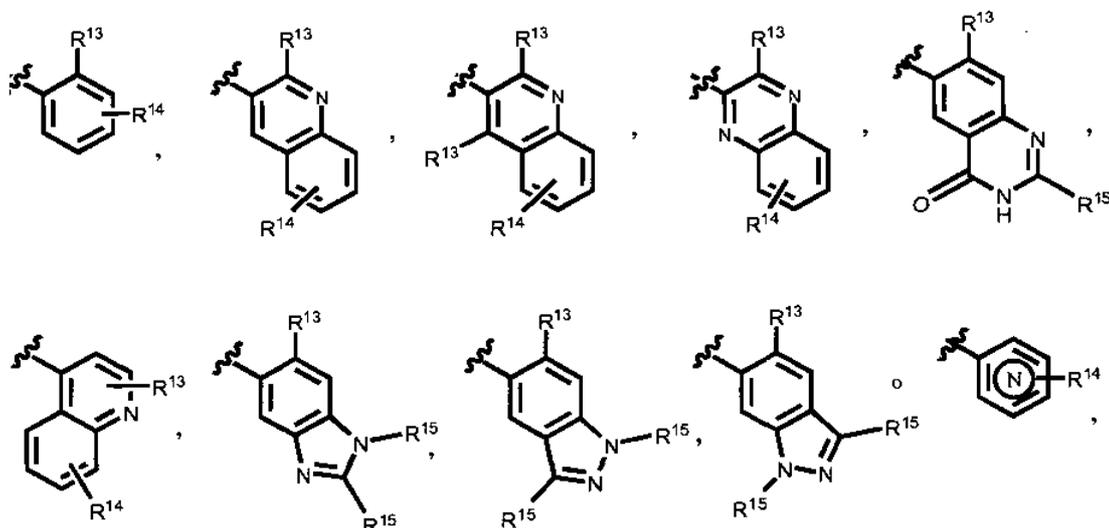
En otra realización, R¹ es -CH₂-.

5 En otra realización, R¹ es



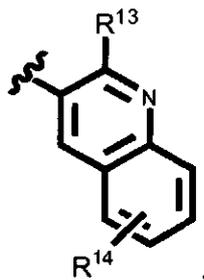
En otra realización, R¹⁰ es

10



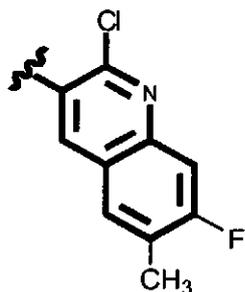
en las que R¹³ es F o Cl; R¹⁴ representa hasta 4 sustituyentes opcionales y adicionales, cada uno seleccionado independientemente entre alquilo, cicloalquilo, CF₃, -CN, halo, -O-alquilo, -NHSO₂-alquilo, -NO₂, -C(O)NH₂,
 15 -C(O)NH-alquilo, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂-alquilo, -SO₂NH-alquilo, -S-alquilo, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂,
 -NHC(O)-alquilo, -C(O)O-alquilo, -C(O)-heterocicloalquilo y heteroarilo; y cada vez que aparece R¹⁵ es
 independientemente alquilo, cicloalquilo, CF₃, -CN, halo, -O-alquilo, -NHSO₂-alquilo, -NO₂, -C(O)NH₂,
 20 -C(O)NH-alquilo, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂-alquilo, -SO₂NH-alquilo, -S-alquilo, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂,
 -NHC(O)-alquilo, -C(O)O-alquilo, -C(O)-heterocicloalquilo o heteroarilo.

En otra realización, R¹⁰ es:

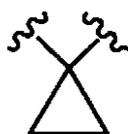


25 en la que R¹³ es Cl y R¹⁴ representa hasta 4 sustituyentes opcionales y adicionales, cada uno seleccionado independientemente entre alquilo, cicloalquilo o halo.

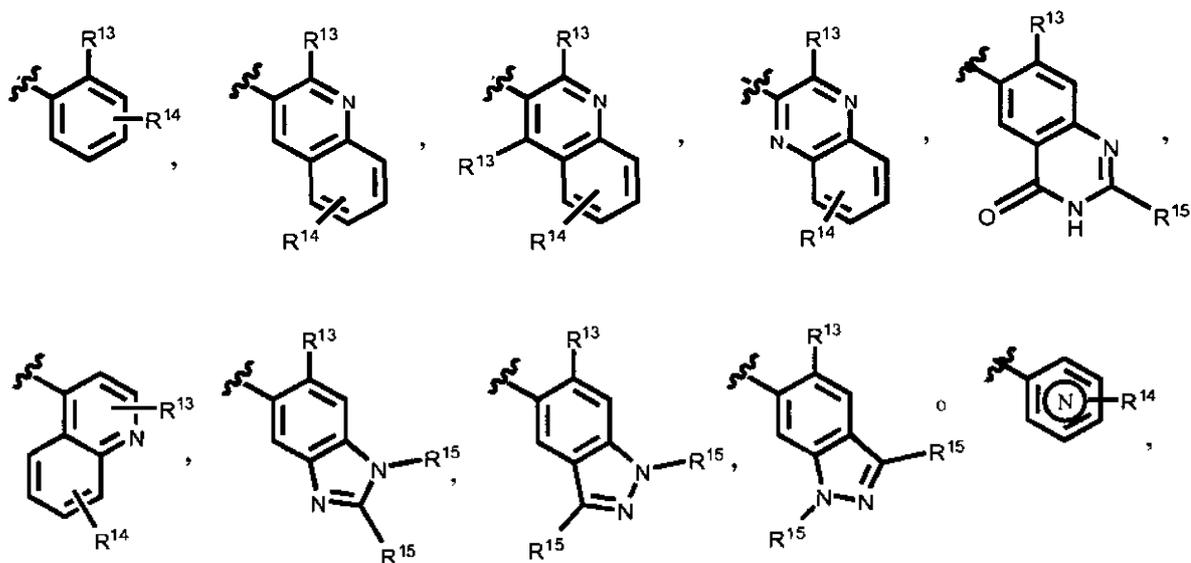
En una realización, R¹⁰ es:



5 En otra realización más, R¹ es -CH₂- o



10 y R¹⁰ es



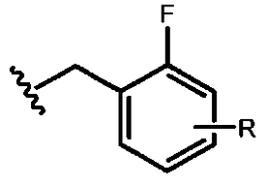
15 en las que R¹³ es F o Cl; R¹⁴ representa hasta 4 sustituyentes opcionales y adicionales, cada uno seleccionado independientemente entre alquilo, cicloalquilo, CF₃, -CN, halo, -O-alquilo, -NHSO₂-alquilo, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂-alquilo, -SO₂NH-alquilo, -S-alquilo, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-alquilo, -C(O)O-alquilo, -C(O)-heterocicloalquilo y heteroarilo; y cada vez que aparece R¹⁵ es independientemente alquilo, cicloalquilo, CF₃, -CN, halo, -O-alquilo, -NHSO₂-alquilo, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂-alquilo, -SO₂NH-alquilo, -S-alquilo, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-alquilo, -C(O)O-alquilo, -C(O)-heterocicloalquilo o heteroarilo.

En una realización, -R¹-R¹⁰ es bencilo.

25 En otra realización, -R¹-R¹⁰ es bencilo, en el que el resto fenilo del grupo bencilo está sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre: halo, -NH₂, -NHSO₂-alquilo, haloalquilo, metoxi, -O-haloalquilo, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-alquilo, alquilo, -OH, -CN, -C(O)NH₂ o -[C(R¹²)₂]_q-NH₂.

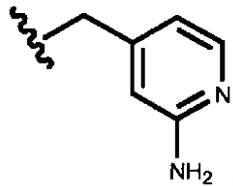
En otra realización más, -R¹-R¹⁰ es

30



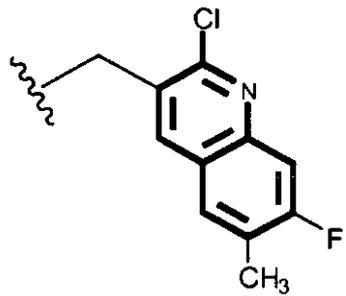
5 donde R representa hasta 2 sustituyentes fenilo opcionales y adicionales, cada uno seleccionado independientemente entre halo, -O- alquilo, alquilo, -CF₃, -CN, -NHSO₂-alquilo, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -NH₂, -SO₂-alquilo, -SO₂NH-alquilo, -S-alquilo, -CH₂NH₂, -SO₂NH₂, -NHC(O)-alquilo, -C(O)O-alquilo, -C(O)-heterocicloalquilo y heteroarilo.

En otra realización, -R¹-R¹⁰ es



10

En otra realización, R¹-R¹⁰ es



15

En otra realización más, -R¹-R¹⁰ es bencilo, en el que el resto fenilo del grupo bencilo está sustituido con 1 o 2 átomos de flúor.

20

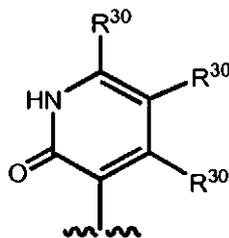
En otra realización más, -R¹-R¹⁰ es bencilo, en el que el resto fenilo del grupo bencilo está sustituido con 1 o 2 grupos metilo.

En otra realización más, -R¹-R¹⁰ es bencilo, en el que el resto fenilo del grupo bencilo está sustituido con un átomo de flúor y un grupo metilo.

25

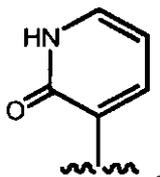
En otra realización, R² es -C(O)OH.

En otra realización, R³ es



30

En otra realización, R³ es



- En una realización, R⁴ es H.
- 5 En otra realización, R⁴ es H o F.
- En otra realización, R⁴ es F.
- 10 En otra realización, R⁵ es H.
- En otra realización, R⁶ es H.
- En otra realización, R⁶ es H o F.
- 15 En otra realización, R⁶ es F.
- En otra realización más, R⁷ es H.
- En otra realización, R⁴ y R⁷ son cada uno H.
- 20 En otra realización, R⁵ y R⁶ son cada uno distintos de H.
- En otra realización más, R⁴, R⁶ y R⁷ son cada uno H.
- 25 En otra realización, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno H.
- En una realización más, R⁴, R⁶ y R⁷ son cada uno H y R⁵ es distinto de H.
- En otra realización, R⁴, R⁶ y R⁷ son cada uno H y R⁵ es alquilo.
- 30 En otra realización, R⁴, R⁶ y R⁷ son cada uno H y R⁵ es halo.
- En otra realización, R⁴, R⁶ y R⁷ son cada uno H y R⁵ es metilo.
- 35 En una realización más, R⁴, R⁶ y R⁷ son cada uno H y R⁵ es Cl.
- En otra realización, R⁴ y R⁷ son cada uno H y y R⁵ y R⁶ son cada uno distintos de H.
- En otra realización, R⁴ y R⁷ son cada uno H y y R⁵ y R⁶ cada uno de se selecciona independientemente entre alquilo, halo y haloalquilo.
- 40 En otra realización más, R⁴ y R⁷ son cada uno H y y R⁵ y R⁶ cada uno de se selecciona independientemente entre alquilo y halo.
- 45 En otra realización, R⁵ es distinto de H.
- En otra realización más, R⁵ es alquilo.
- En otra realización más, R⁵ es halo.
- 50 En otra realización más, R⁵ es metilo.
- En otra realización, R⁵ es etilo.
- 55 En otra realización, R⁶ es H.
- En otra realización, R⁶ es distinto de H.
- En una realización más, R⁶ es alquilo.
- 60

En otra realización más, R⁶ es halo.

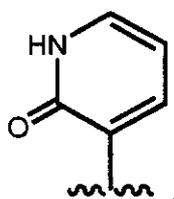
En otra realización más, R⁶ es metilo.

5 En otra realización, R⁶ es F.

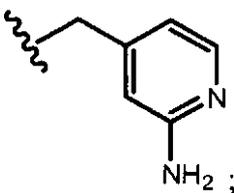
En otra realización, R⁴ es H o F; R⁵ es metilo o etilo; R⁶ es H o F; y R⁷ es H.

10 En una realización más, R⁴ y R⁷ son cada uno independientemente H, alquilo, halo o -OH, R⁵ es H, alquilo, -O-alquilo, -O-haloalquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, -OH, hidroxialquilo, -NH₂ o -CN, y R⁶ es H, alquilo, -O-alquilo, -O-haloalquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, -OH, hidroxialquilo, -NH₂ o -CN.

En una realización, R² es -C(O)OH y R³ es

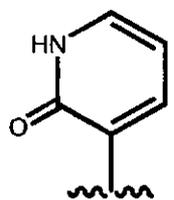


15 En una realización, R¹-R¹⁰ es

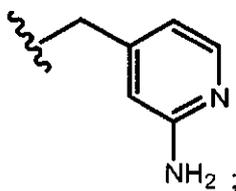


R² es -C(O)OH y R³ es

20

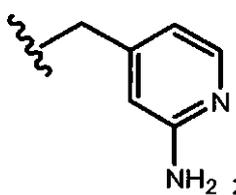


En una realización, R¹-R¹⁰ es



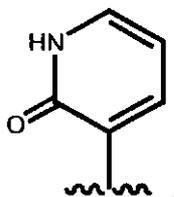
25

En una realización, R¹-R¹⁰ es

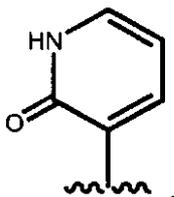


30

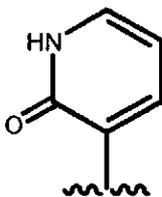
R² es -C(O)OH; y R³ es



- 5 En una realización, R¹-R¹⁰ es bencilo, en el que el resto fenilo del grupo bencilo está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre: halo, -NH₂, -NHSO₂-alquilo, haloalquilo, metoxi, -O-haloalquilo, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-alquilo, alquilo, -OH, -CN, -C(O)NH₂ o -[C(R¹²)₂]_q-NH₂; R² es -C(O)OR⁹ y R³ es

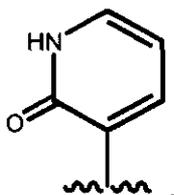


- 10 En una realización, R¹-R¹⁰ es bencilo, en el que el resto fenilo del grupo bencilo está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre: halo, -NH₂, -NHSO₂-alquilo, haloalquilo, metoxi, -O-haloalquilo, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-alquilo, alquilo, -OH, -CN, -C(O)NH₂ o -[C(R¹²)₂]_q-NH₂; R² es -C(O)OH; y R³ es

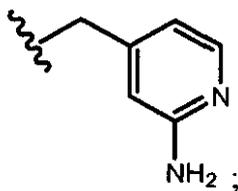


- 15 En una realización, R¹-R¹⁰ es bencilo, en el que el resto fenilo del grupo bencilo está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre: halo, -NH₂, -NHSO₂-alquilo, haloalquilo, metoxi, -O-haloalquilo, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-alquilo, alquilo, -OH, -CN, -C(O)NH₂ o -[C(R¹²)₂]_q-NH₂; R² es -C(O)OR⁹, y R³ es

- 20 En una realización, R¹-R¹⁰ es bencilo, en el que el resto fenilo del grupo bencilo está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre: halo, -NH₂, -NHSO₂-alquilo, haloalquilo, metoxi, -O-haloalquilo, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-alquilo, alquilo, -OH, -CN, -C(O)NH₂ o -[C(R¹²)₂]_q-NH₂; R² es -C(O)OR⁹, y R³ es

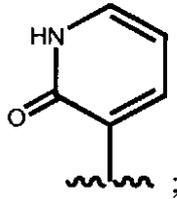


En una realización, R¹-R¹⁰ es



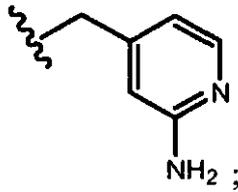
25

R² es -C(O)OH; R³ es

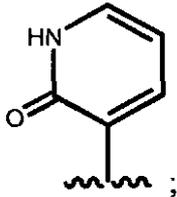


5 R⁴, R⁶ y R⁷ son cada uno H; y R⁵ es distinto de H.

En otra realización, R¹-R¹⁰ es

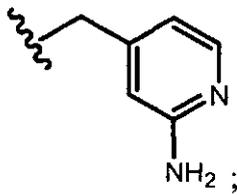


10 R² es -C(O)OH; R³ es

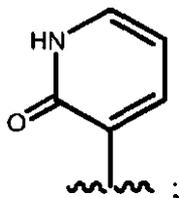


15 R⁴, R⁶ y R⁷ son cada uno H; y R⁵ es distinto de H.

En otra realización, R¹-R¹⁰ es



20 R² es -C(O)OH; R³ es

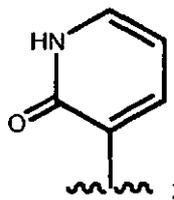


25 R⁴, R⁶ y R⁷ son cada uno H; y R⁵ es distinto de H.

En una realización, R¹-R¹⁰ es bencilo, en el que el resto fenilo del grupo bencilo está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre: halo, -NH₂, -NHSO₂-alquilo, haloalquilo, metoxi, -O-haloalquilo, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-alquilo, alquilo, -OH, -CN, -C(O)NH₂ o -[C(R¹²)₂]_q-NH₂; R² es -C(O)OR⁹;

30

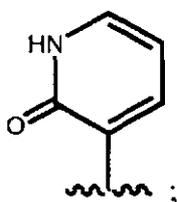
R³ es



5 R⁴, R⁶ y R⁷ son cada uno H; y R⁵ es distinto de H.

En otra realización, R¹-R¹⁰ es bencilo, en el que el resto fenilo del grupo bencilo está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre: halo, -NH₂, -NHSO₂-alquilo, haloalquilo, metoxi, -O-haloalquilo, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-alquilo, alquilo, -OH, -CN, -C(O)NH₂ o -[C(R¹²)₂]_q-NH₂; R² es -C(O)OH; R³ es

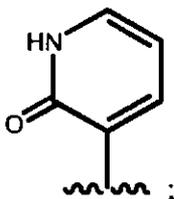
10



R⁴, R⁶ y R⁷ son cada uno H; y R⁵ es distinto de H.

15 En otra realización, R¹-R¹⁰ es bencilo, en el que el resto fenilo del grupo bencilo está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre: halo, -NH₂, -NHSO₂-alquilo, haloalquilo, metoxi, -O-haloalquilo, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-alquilo, alquilo, -OH, -CN, -C(O)NH₂ o -[C(R¹²)₂]_q-NH₂; R² es -C(O)OR⁹, R⁹ es H, alquilo, o cicloalquilo; R³ es

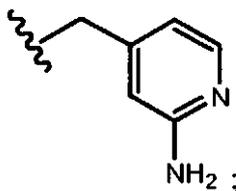
20



R⁴, R⁶ y R⁷ son cada uno H; y R⁵ es distinto de H.

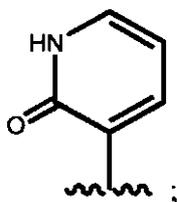
En una realización, R¹-R¹⁰ es

25



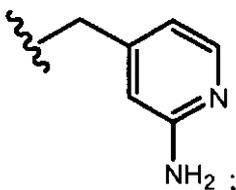
R² es -C(O)OH; R³ es

30

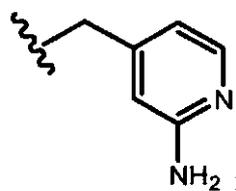


R⁴ es H o F; R⁵ es metilo o etilo; R⁶ es H o F; y R⁷ es H.

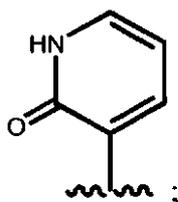
En otra realización, R¹-R¹⁰ es



5 En otra realización, R¹-R¹⁰ es

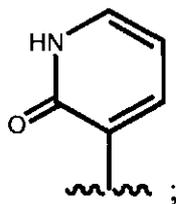


10 R² es -C(O)OH; R³ es



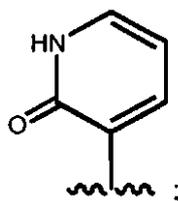
R⁴ es H o F; R⁵ es metilo o etilo; R⁶ es H o F; y R⁷ es H.

15 En una realización, R¹-R¹⁰ es bencilo, en el que el resto fenilo del grupo bencilo está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre: halo, -NH₂, -NHSO₂-alquilo, haloalquilo, metoxi, -O-haloalquilo, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-alquilo, alquilo, -OH, -CN, -C(O)NH₂ o -[C(R¹²)₂]_q-NH₂; R² es -C(O)OH; R³ es



20 R⁴ es H o F; R⁵ es metilo o etilo; R⁶ es H o F; y R⁷ es H.

25 En otra realización, R¹-R¹⁰ es bencilo, en el que el resto fenilo del grupo bencilo está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre: halo, -NH₂, -NHSO₂-alquilo, haloalquilo, metoxi, -O-haloalquilo, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-alquilo, alquilo, -OH, -CN, -C(O)NH₂ o -[C(R¹²)₂]_q-NH₂; R² es -C(O)OH, R³ es

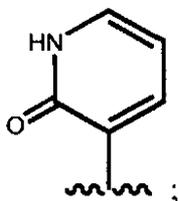


30 R⁴ es H o F; R⁵ es metilo o etilo; R⁶ es H o F; y R⁷ es H.

En otra realización, R¹-R¹⁰ es bencilo, en el que el resto fenilo del grupo bencilo está opcionalmente sustituido con 1-4

grupos seleccionados independientemente entre: halo, -NH₂, -NHSO₂-alquilo, haloalquilo, metoxi, -O-haloalquilo, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-alquilo, alquilo, -OH, -CN, -C(O)NH₂ o -[C(R¹²)₂]_q-NH₂; R² es -C(O)OR⁹, R⁹ es H, alquilo es cicloalquilo;

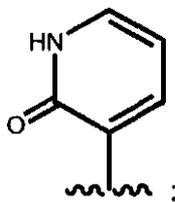
5 R³ es



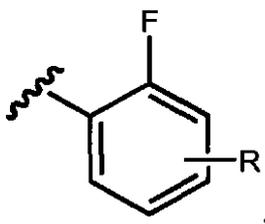
R⁴ es H o F; R⁵ es metilo o etilo; R⁶ es H o F; y R⁷ es H.

10

En una realización, R¹ es -CH₂-; R² es -C(O)OH o -C(O)NH₂; R³ es

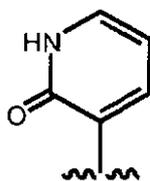


15 R⁴ es H o F; R⁵ es metilo o etilo; R⁶ es H o F; R⁷ es H; y -R¹⁰ es:

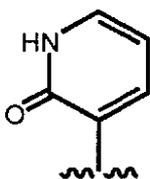


20 en la que R representa hasta 2 sustituyentes fenilo opcionales y adicionales, cada uno seleccionado independientemente entre halo, -O- alquilo, alquilo, -CF₃, -CN, -NHSO₂-alquilo, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -NH₂, -SO₂-alquilo, -SO₂NH-alquilo, -S-alquilo, -CH₂NH₂, -SO₂NH₂, -NHC(O)-alquilo, -C(O)O-alquilo, -C(O)-heterocicloalquilo y heteroarilo.

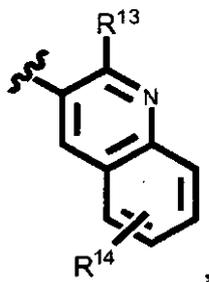
25 En otra realización, R¹ es -CH₂- y R³ es:



En otra realización, R¹ es -CH₂-, R³ es: y R¹⁰ es:



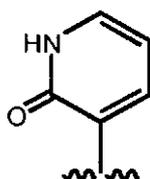
30



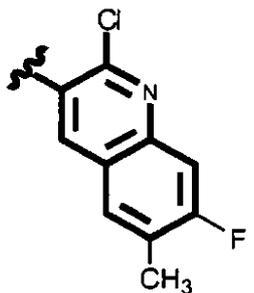
en la que R^{13} es Cl y R^{14} representa hasta 4 sustituyentes opcionales y adicionales, cada uno seleccionado independientemente entre alquilo, cicloalquilo o halo.

5

En otra realización, R^1 es $-CH_2-$, R^3 es:

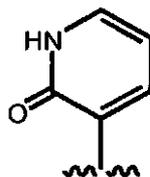


10 y R^{10} es:



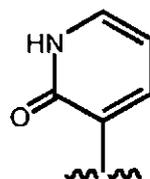
En otra realización, R^1 es $-CH_2-$, R^3 es:

15



y R^4 y R^7 son cada uno H.

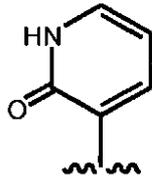
20 En otra realización, R^1 es $-CH_2-$, R^3 es:



R^4 y R^7 son cada uno H, y R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, alquilo, halo o haloalquilo.

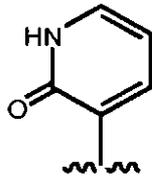
25

En otra realización, R¹ es -CH₂-, R³ es:

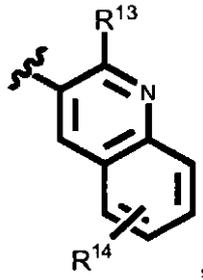


5 R⁴ y R⁷ son cada uno H, y R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente alquilo o halo.

En otra realización, R¹ es -CH₂-, R³ es:

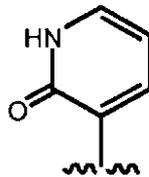


10 R¹⁰ es:

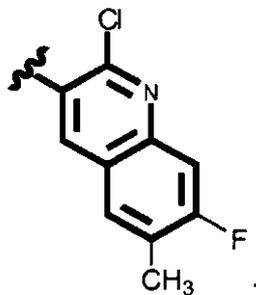


15 en la que R¹³ es Cl y R¹⁴ representa hasta 4 sustituyentes opcionales y adicionales, cada uno seleccionado independientemente entre alquilo, cicloalquilo o halo, R⁴ y R⁷ son cada uno H y R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente H, alquilo, halo o haloalquilo

20 En otra realización, R¹ es -CH₂-, R³ es:



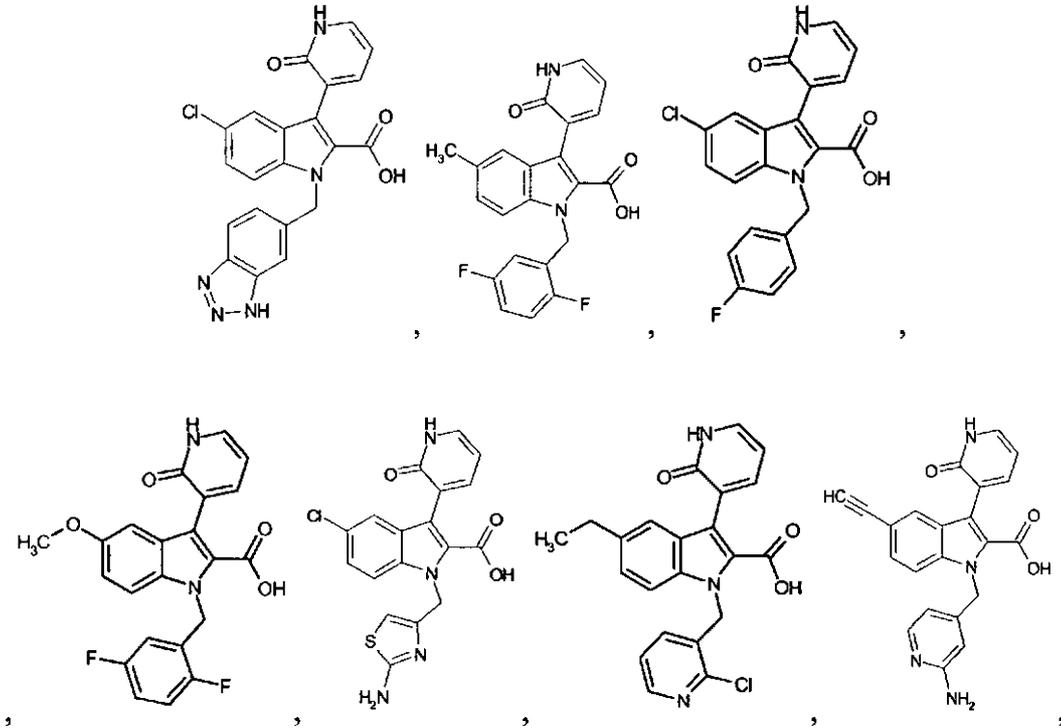
R¹⁰ es



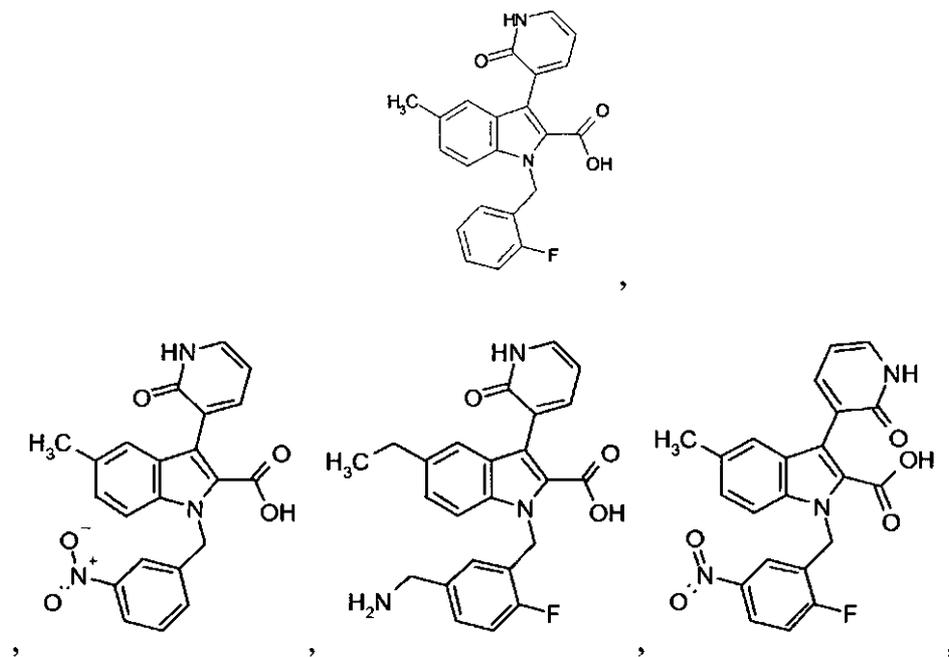
R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, alquilo, halo o haloalquilo.

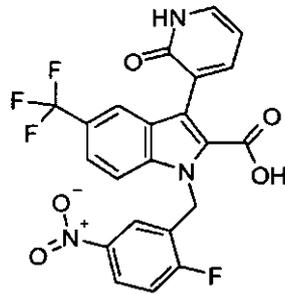
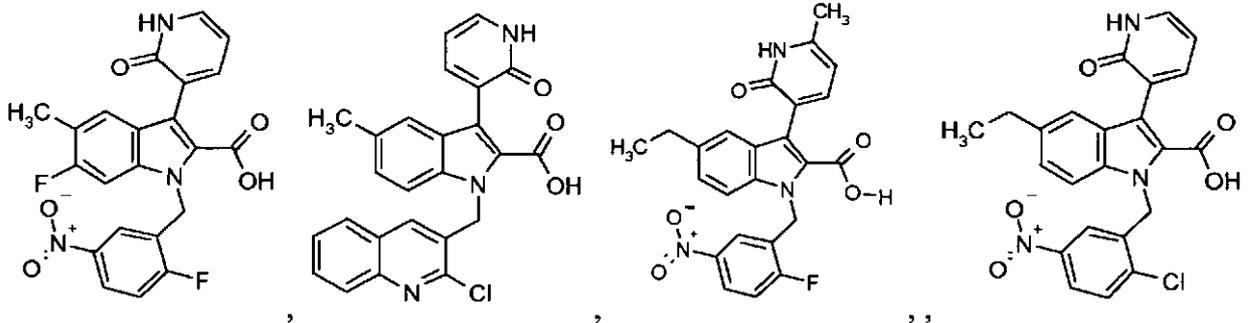
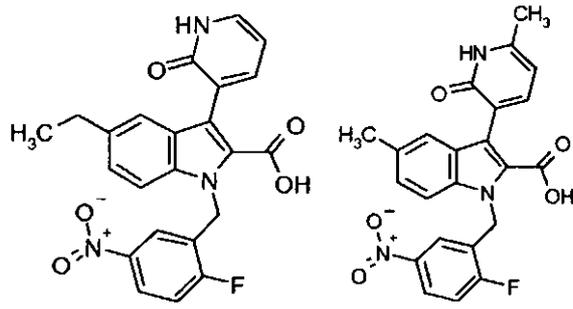
En una realización más, está un compuesto que tiene la estructura:

5

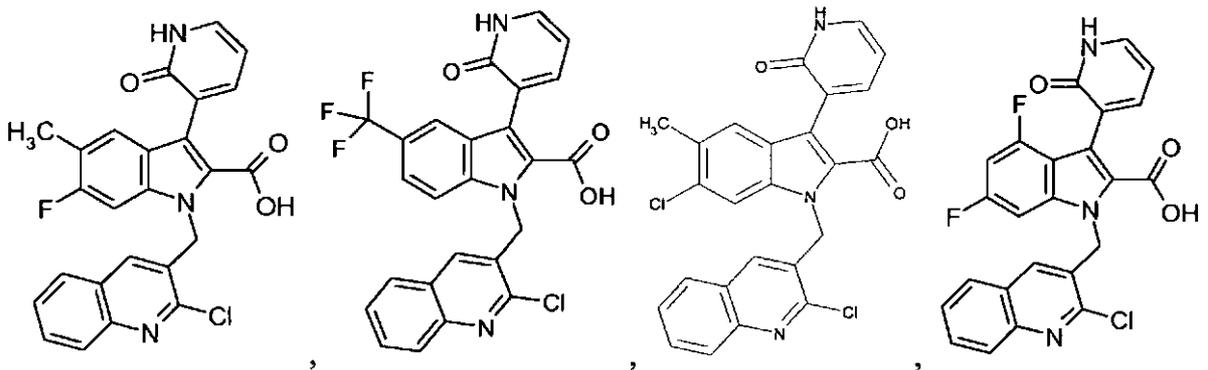


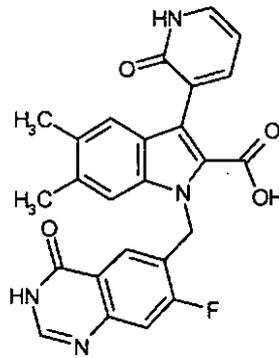
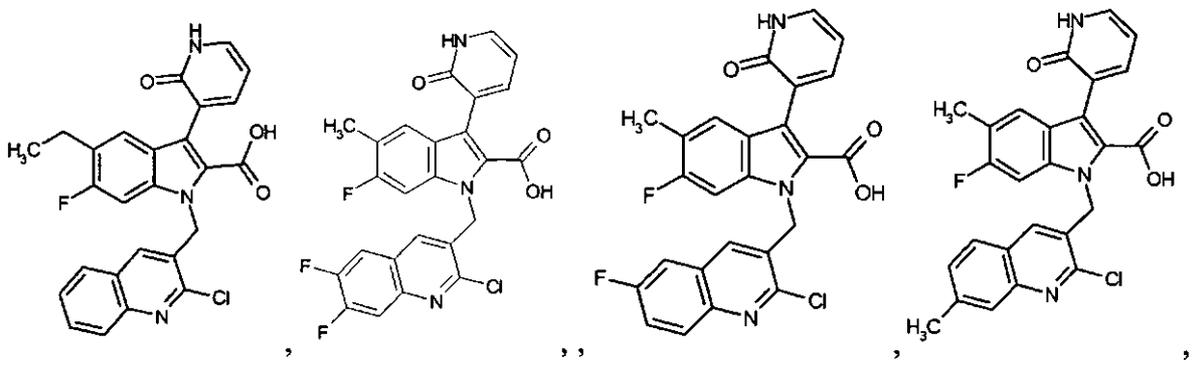
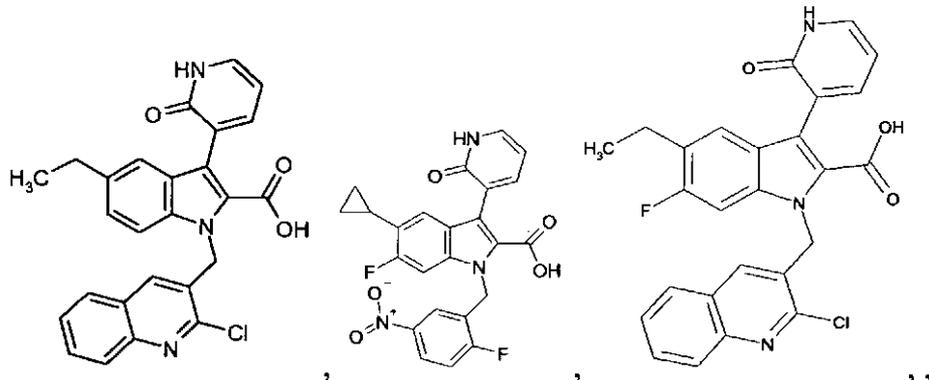
10



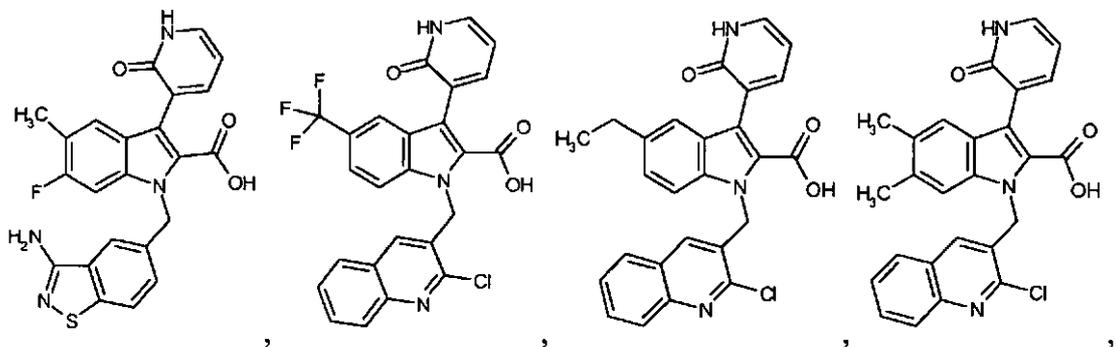


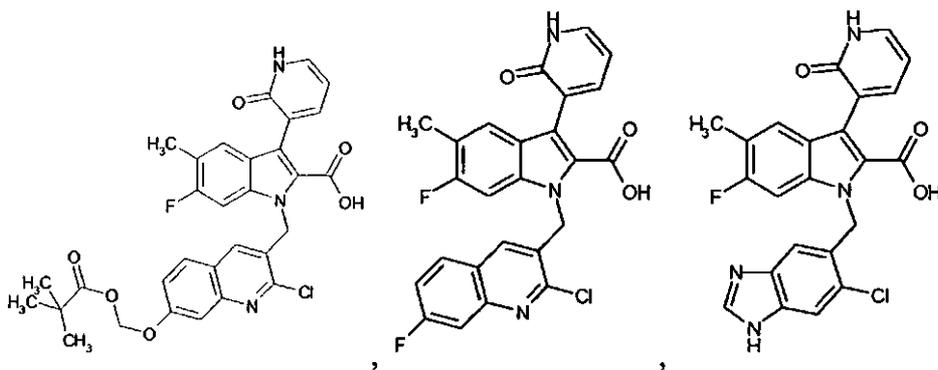
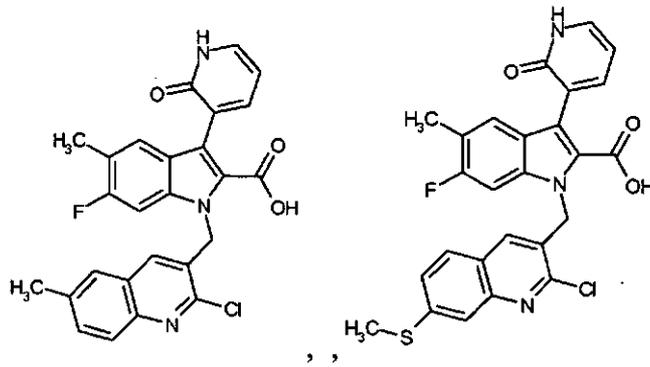
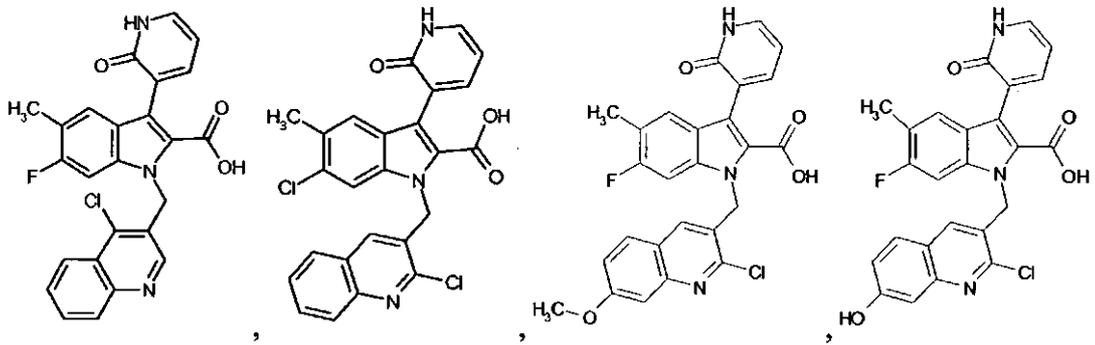
5



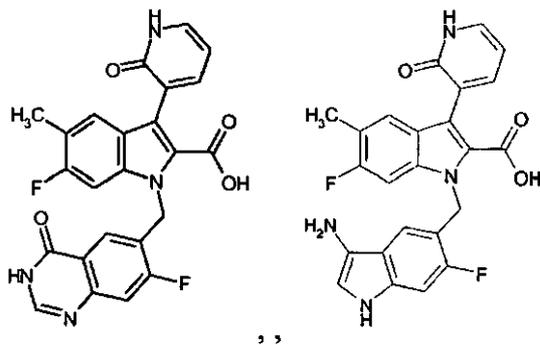


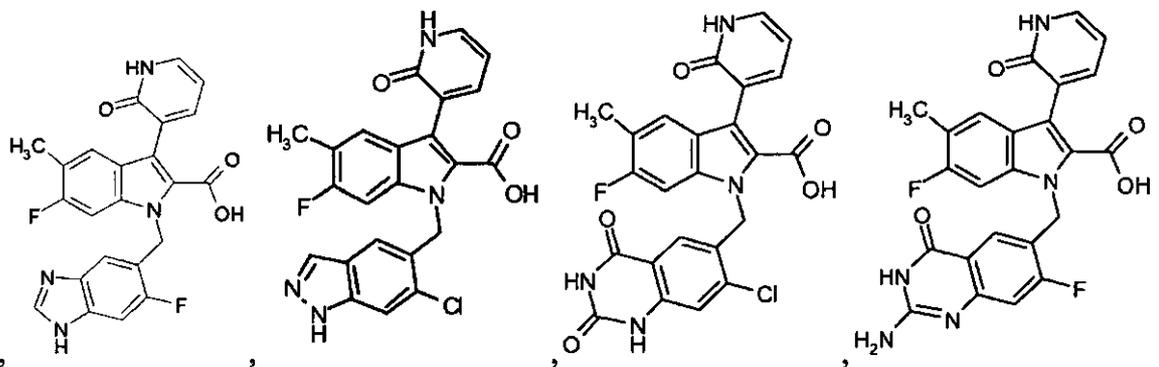
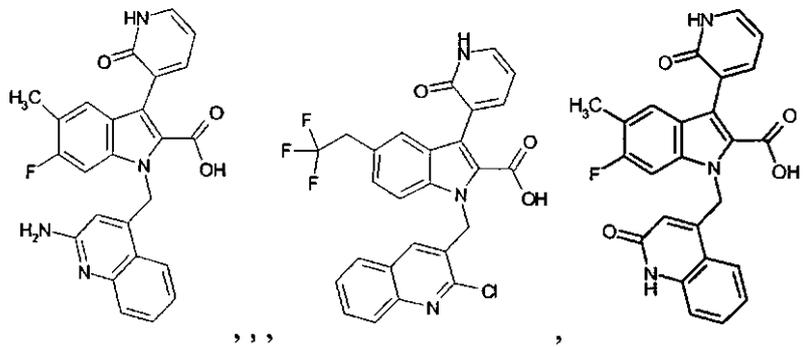
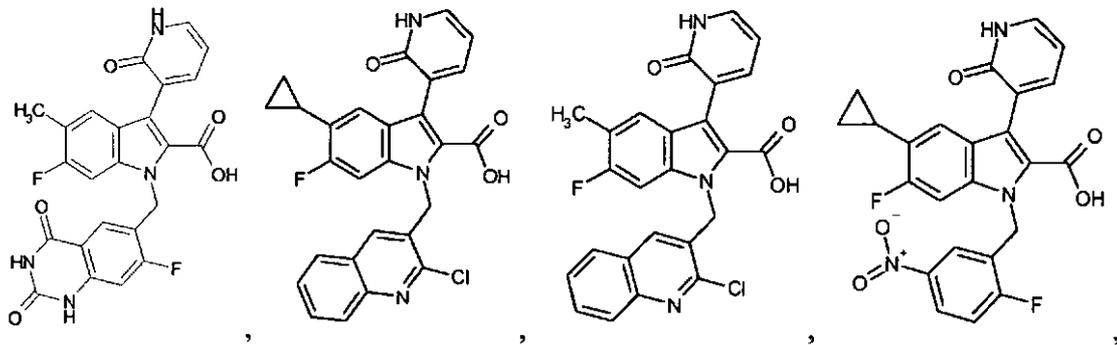
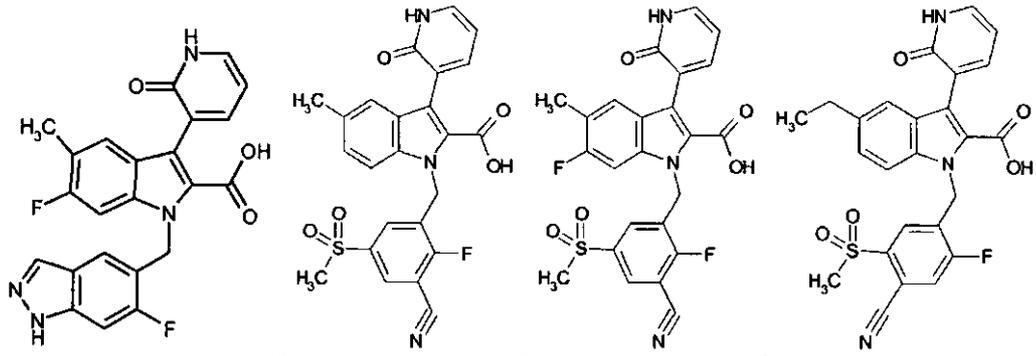
5





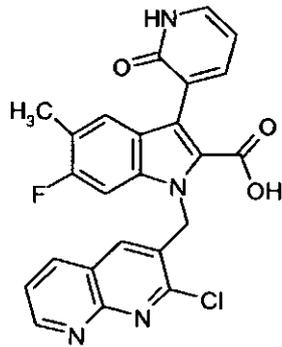
5



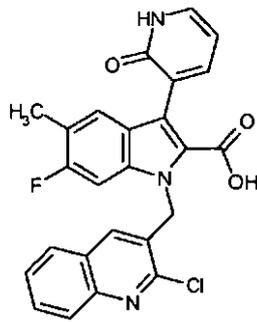


5

10



En otra realización, está un compuesto que tiene la estructura:

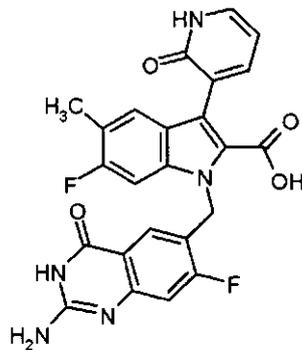


5

o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

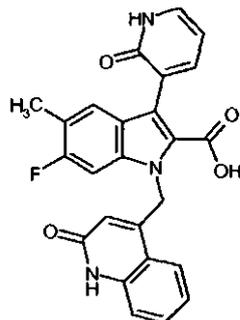
En otra realización, está un compuesto que tiene la estructura

10



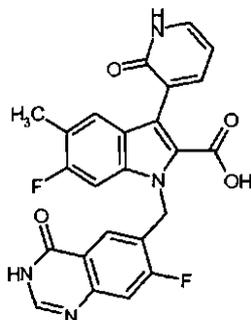
o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

15 En otra realización, está un compuesto que tiene la estructura:



o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, está un compuesto que tiene la estructura:



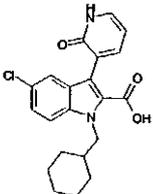
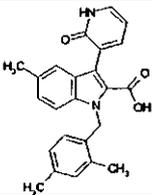
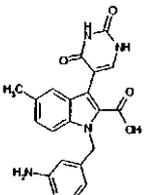
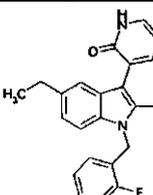
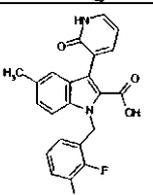
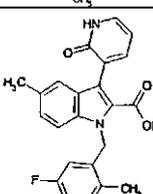
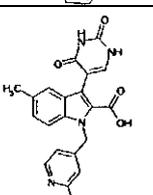
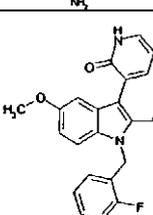
5

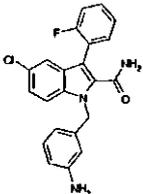
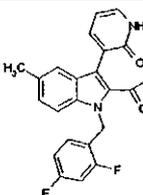
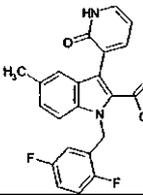
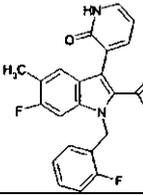
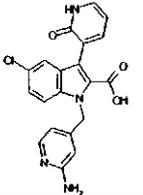
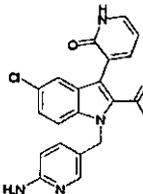
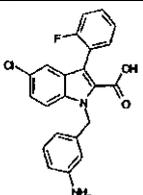
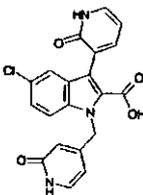
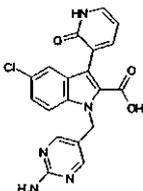
o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

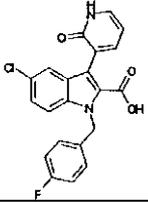
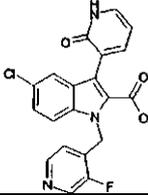
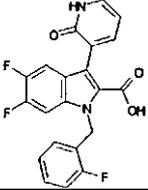
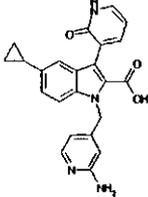
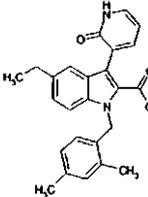
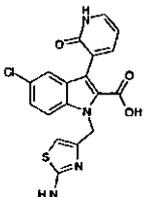
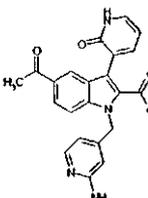
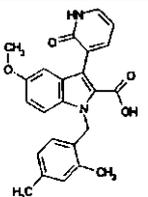
10 Los ejemplos ilustrativos no limitantes de los compuestos de la presente invención se exponen más adelante en la Tabla 1 en la sección de Ejemplos posterior.

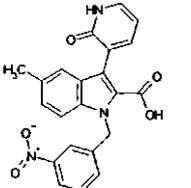
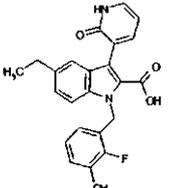
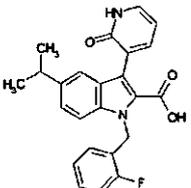
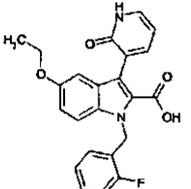
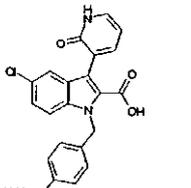
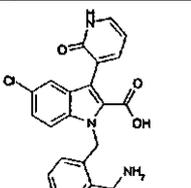
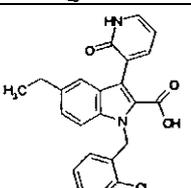
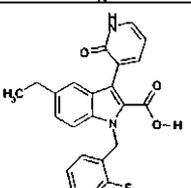
Tabla 1

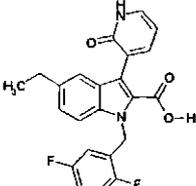
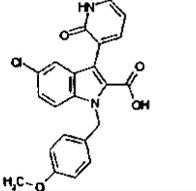
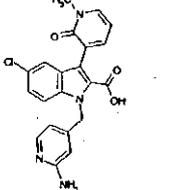
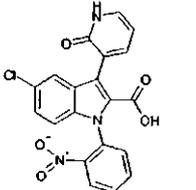
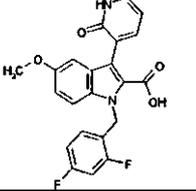
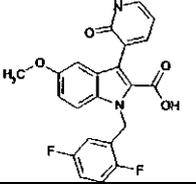
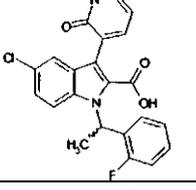
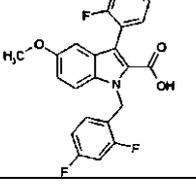
Nº	ESTRUCTURA	M+H
1 ilustrativo		300,3
2 ilustrativo		349,8
3		377,4
4		378,4
5		385,4

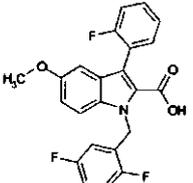
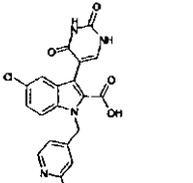
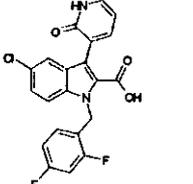
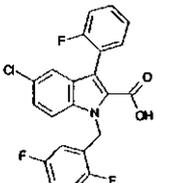
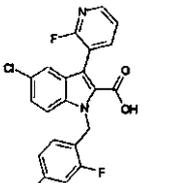
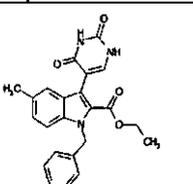
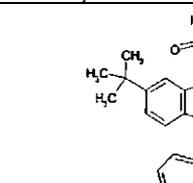
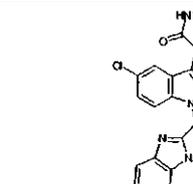
<p>6 ilustrativo</p>		<p>385,9</p>
<p>7</p>		<p>387,5</p>
<p>8 ilustrativo</p>		<p>391,4</p>
<p>9</p>		<p>391,4</p>
<p>10</p>		<p>391,4</p>
<p>11</p>		<p>391,4</p>
<p>12 ilustrativo</p>		<p>392,4</p>
<p>13</p>		<p>393,4</p>

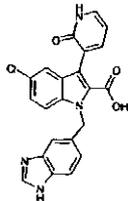
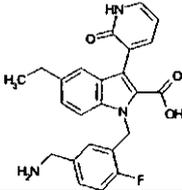
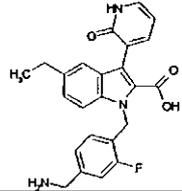
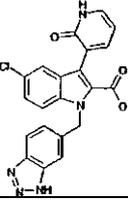
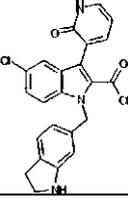
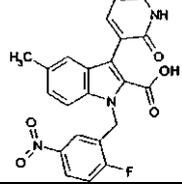
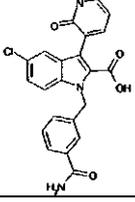
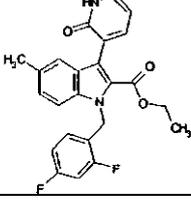
14 ilustrativo		394,9
15		395,4
16		395,4
17		395,4
18		395,8
19		395,8
20		395,8
21		396,8
22		396,8

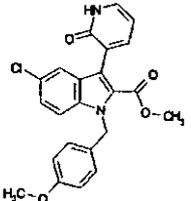
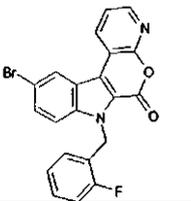
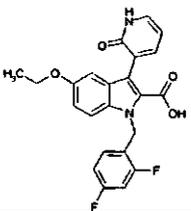
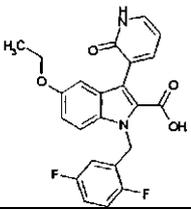
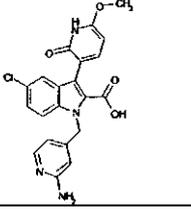
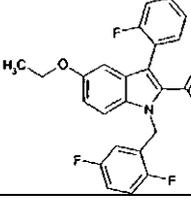
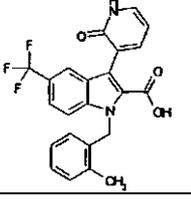
23		397,8
24		398,8
25		399,3
26		401,4
27		401,5
28		401,8
29 ilustrativo		403,4
30		403,5

31		404,4
32		405,4
33		405,4
34		407,4
35		408,9
36		408,9
37		408,9
38		409,4

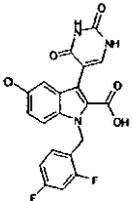
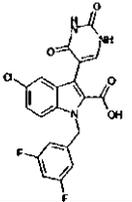
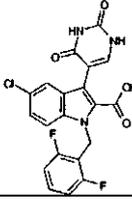
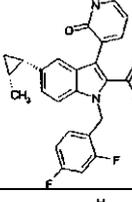
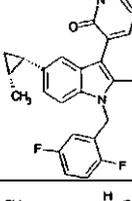
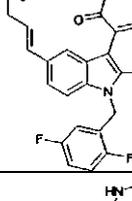
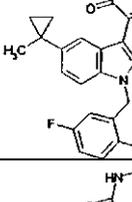
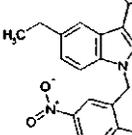
39		409,4
40		409,8
41		409,8
42		410,8
43		411,4
44		411,4
45		411,8
46		412,4

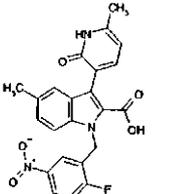
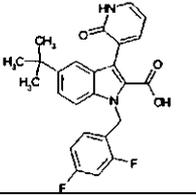
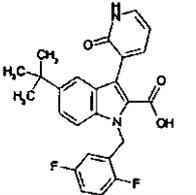
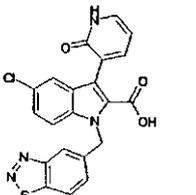
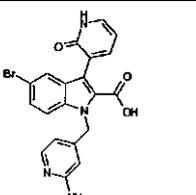
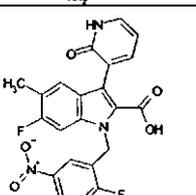
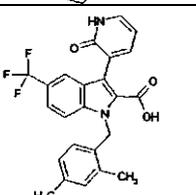
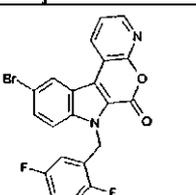
47		412,4
48 ilustrativo		412,8
49		415,8
50 ilustrativo		416,8
51 ilustrativo		417,8
52 ilustrativo		419,5
53		419,5
54 ilustrativo		419,8

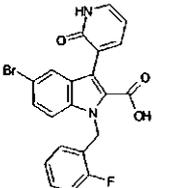
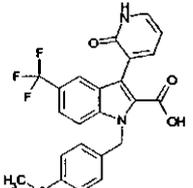
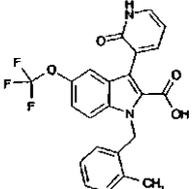
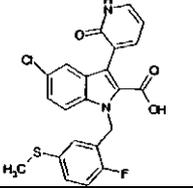
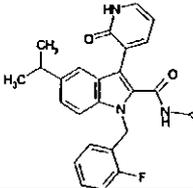
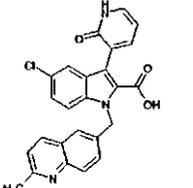
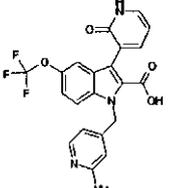
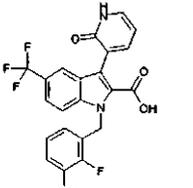
55		419,8
56		420,5
57		420,5
58		420,8
59		420,9
60		422,4
61		422,8
62 ilustrativo		423,4

63 ilustrativo		423,9
64 ilustrativo		424,2
65		425,4
66		425,4
67		425,8
68 ilustrativo		426,4
69		427,4
70		427,8

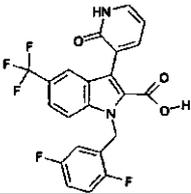
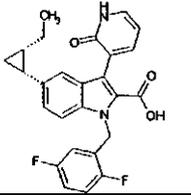
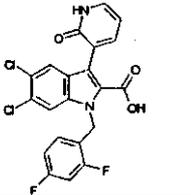
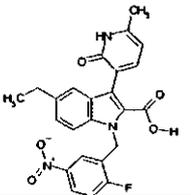
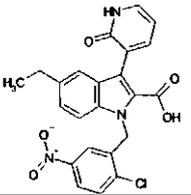
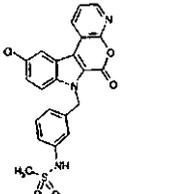
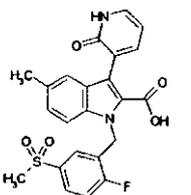
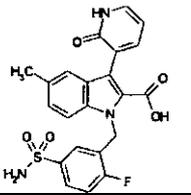
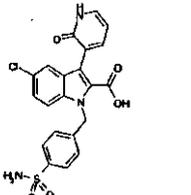
71		429,4
72 ilustrativo		429,9
73 ilustrativo		429,9
74		430,3
75 ilustrativo		430,5
76 ilustrativo		430,9
77		431,4
78		432,3

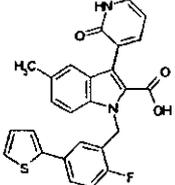
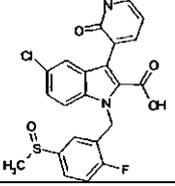
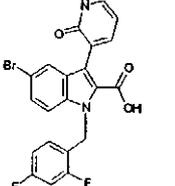
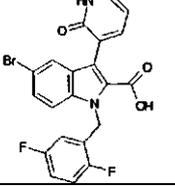
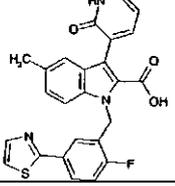
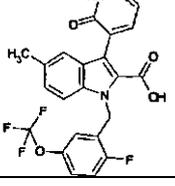
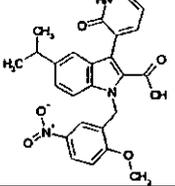
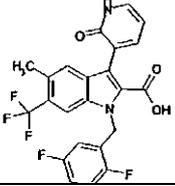
79 ilustrativo		432,8
80 ilustrativo		432,8
81 ilustrativo		432,8
82		435,4
83		435,4
84 ilustrativo		435,4
85		435,4
86		436,4

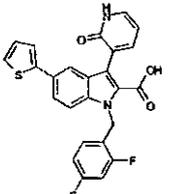
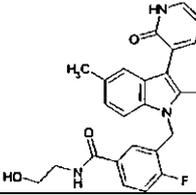
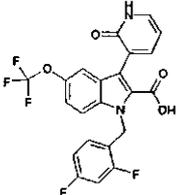
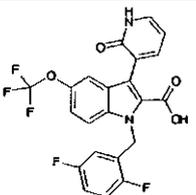
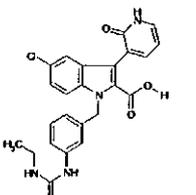
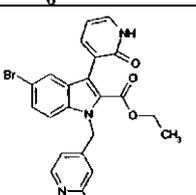
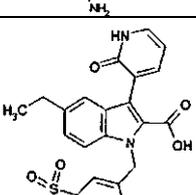
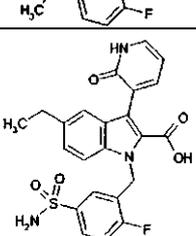
87		436,4
88		437,5
89		437,5
90		437,9
91		440,3
92		440,4
93		441,4
94 ilustrativo		442,2

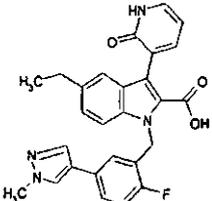
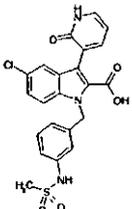
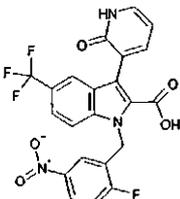
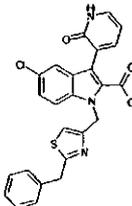
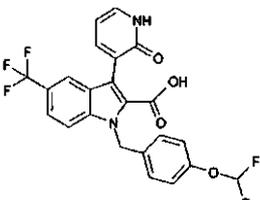
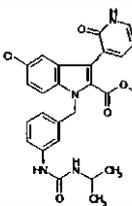
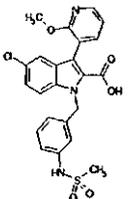
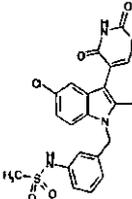
95		442,3
96		443,4
97		443,4
98		443,9
99 ilustrativo		444,5
100 ilustrativo		444,9
101		445,4
102		445,4

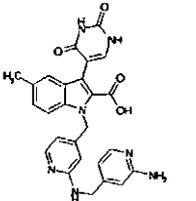
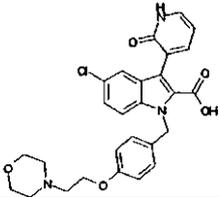
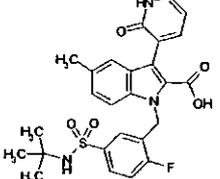
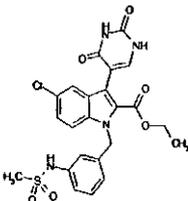
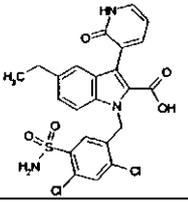
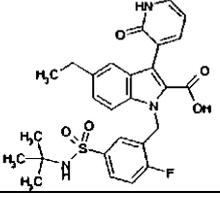
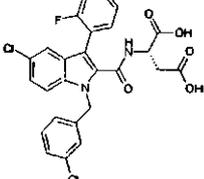
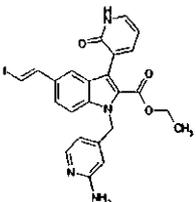
103		445,4
104		445,8
105		447,4
106		447,4
107 ilustrativo		447,4
108 ilustrativo		447,5
109		447,8
110		449,4

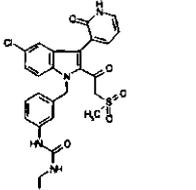
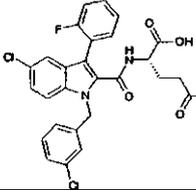
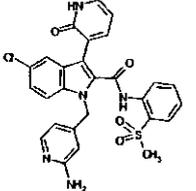
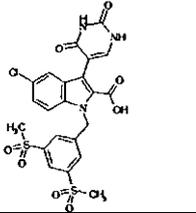
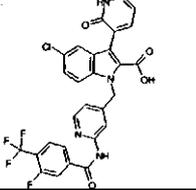
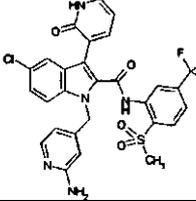
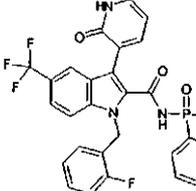
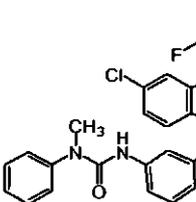
111		449,4
112		449,5
113		450,2
114		450,4
115		452,9
116 ilustrativo		454,9
117		455,5
118		456,5
119		458,9

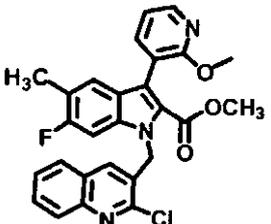
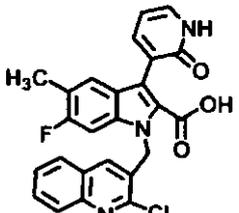
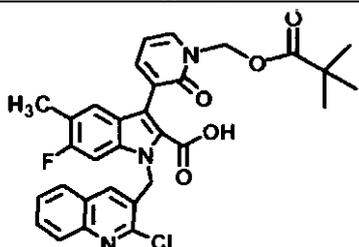
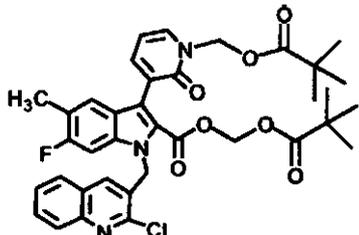
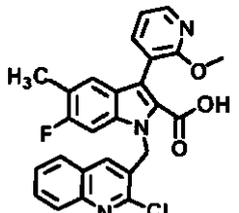
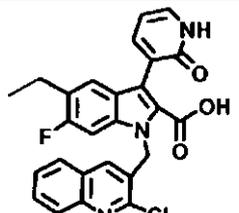
<p>120 ilustrativo</p>		459,5
<p>121</p>		459,9
<p>122</p>		460,3
<p>123</p>		460,3
<p>124 ilustrativo</p>		460,5
<p>125</p>		461,4
<p>126</p>		462,5
<p>127</p>		463,4

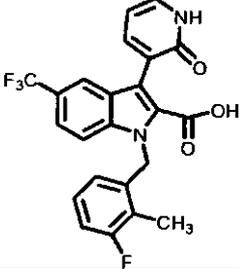
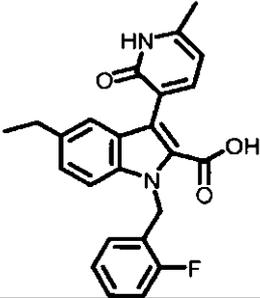
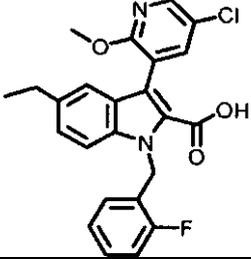
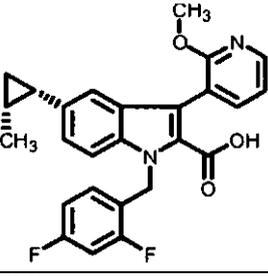
<p>128 ilustrativo</p>		463,5
<p>129</p>		464,5
<p>130</p>		465,4
<p>131</p>		465,4
<p>132 ilustrativo</p>		465,9
<p>133 ilustrativo</p>		468,3
<p>134</p>		469,5
<p>135</p>		470,5

<p>136 ilustrativo</p>		<p>471,5</p>
<p>137</p>		<p>472,9</p>
<p>138</p>		<p>476,4</p>
<p>139 ilustrativo</p>		<p>477,0</p>
<p>140</p>		<p>479,4</p>
<p>141 ilustrativo</p>		<p>479,9</p>
<p>142 ilustrativo</p>		<p>486,9</p>
<p>143 ilustrativo</p>		<p>489,9</p>

<p>144 ilustrativo</p>		<p>498,5</p>
<p>145 ilustrativo</p>		<p>509,0</p>
<p>146</p>		<p>512,6</p>
<p>147 ilustrativo</p>		<p>518,0</p>
<p>148</p>		<p>521,4</p>
<p>149</p>		<p>526,6</p>
<p>150 ilustrativo</p>		<p>530,4</p>
<p>151 ilustrativo</p>		<p>541,4</p>

<p>152 ilustrativo</p>		<p>542,0</p>
<p>153 ilustrativo</p>		<p>544,4</p>
<p>154 ilustrativo</p>		<p>549,0</p>
<p>155 ilustrativo</p>		<p>553,0</p>
<p>156 ilustrativo</p>		<p>585,9</p>
<p>157 ilustrativo</p>		<p>617,0</p>
<p>158 ilustrativo</p>		<p>630,6</p>
<p>159 ilustrativo</p>		<p>529</p>

160 ilustrativo		491
161 ilustrativo		477
162		462
163 ilustrativo		577
164 ilustrativo		690
165 ilustrativo		477
166		477

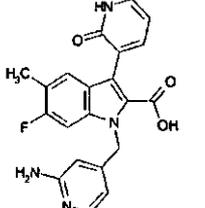
167		639
168		405
169 ilustrativo		440
170 ilustrativo		ND
ND = no disponible		

5 y sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

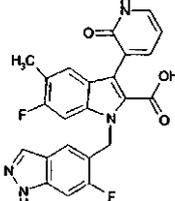
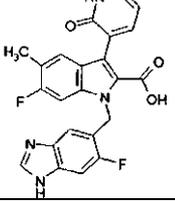
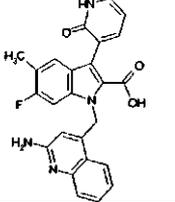
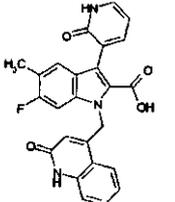
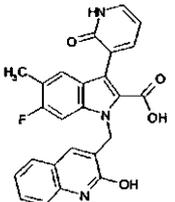
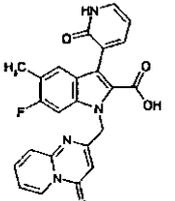
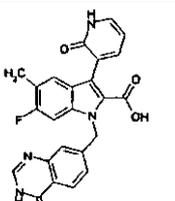
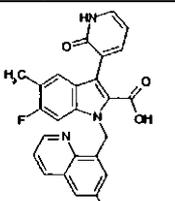
Los ejemplos ilustrativos adicionales de los compuestos de la presente invención, incluyen pero sin limitación, los compuestos expuestos en la Tabla 2.

10

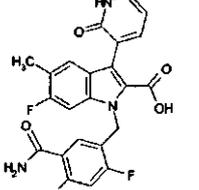
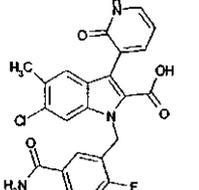
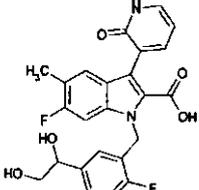
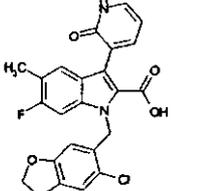
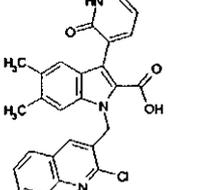
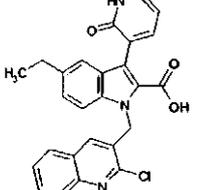
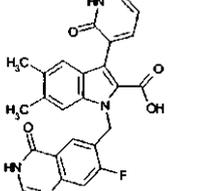
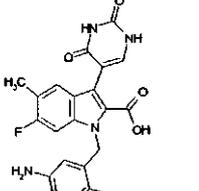
Tabla 2

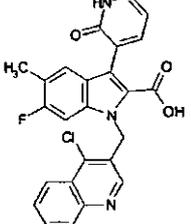
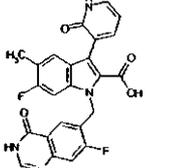
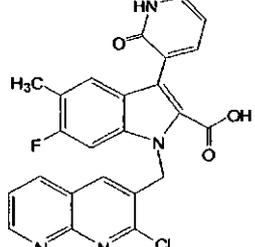
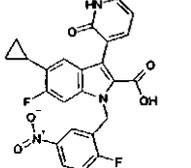
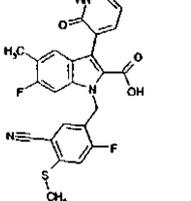
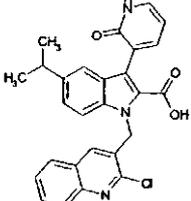
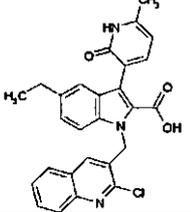
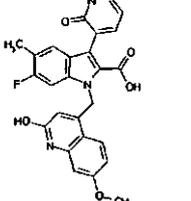
Nº	ESTRUCTURA	M+1
171		393,4

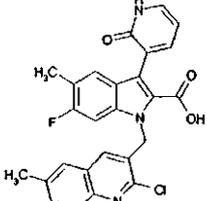
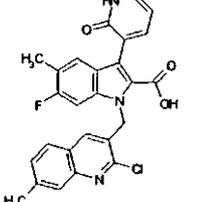
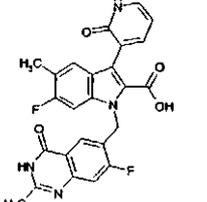
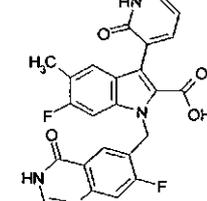
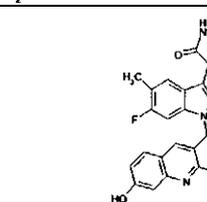
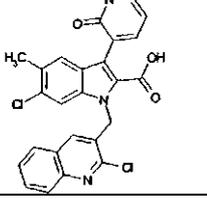
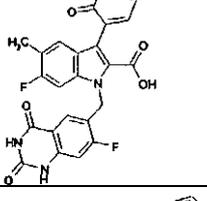
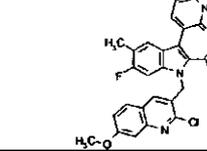
172		409,4
173		411,4
174 ilustrativo		418,4
175 ilustrativo		426,4
176		427,5
177 ilustrativo		428,4
178		428,4
179 ilustrativo		432,4

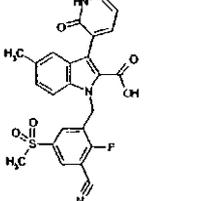
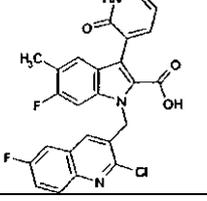
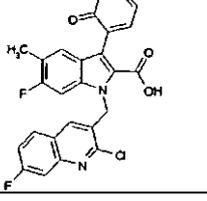
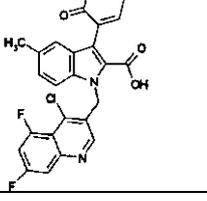
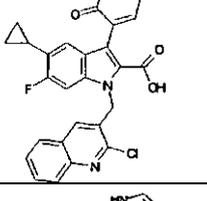
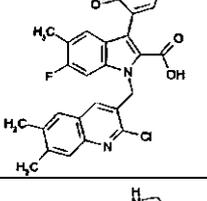
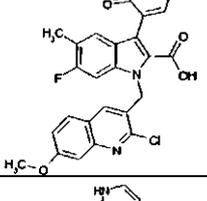
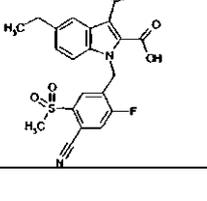
180		435,4
181		ND
182		443,5
183		444,4
184		444,4
185		445,4
186		445,4
187 ilustrativo		446,4

188		449,4
189 ilustrativo		449,5
190		450,4
191 ilustrativo		451,5
192 ilustrativo		451,9
193		451,9
194		ND
195		453,4

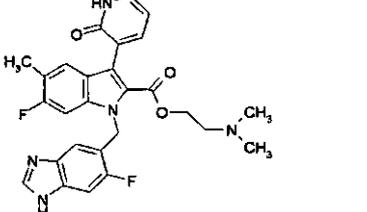
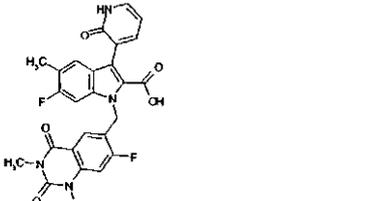
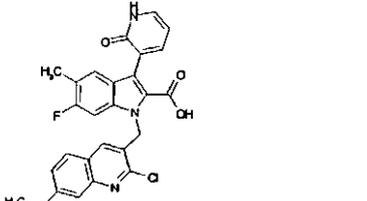
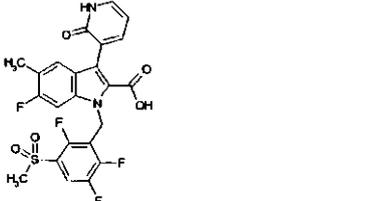
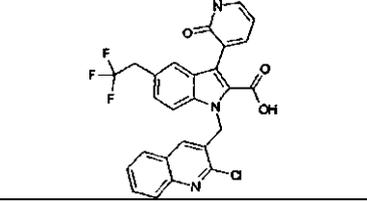
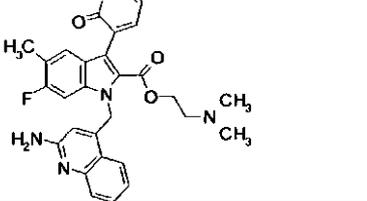
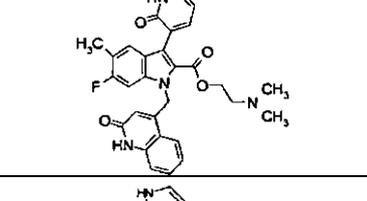
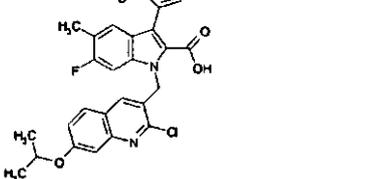
196		454,4
197		454,9
198		455,4
199 ilustrativo		455,8
200		458,9
201		458,9
202		459,5
203 ilustrativo		460,4

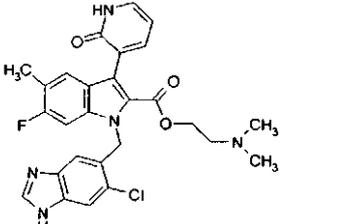
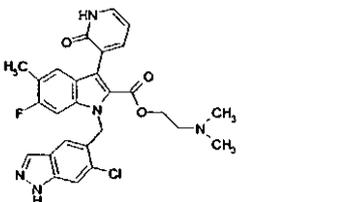
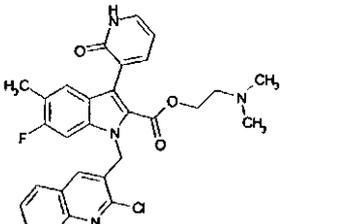
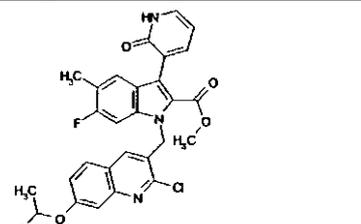
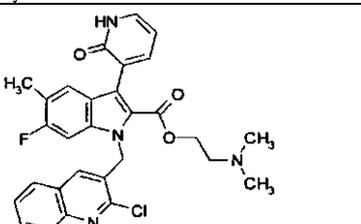
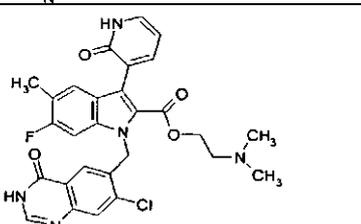
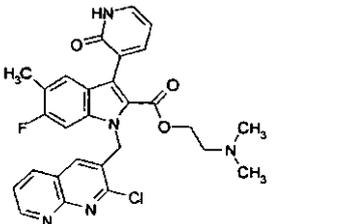
204		462,9
205		463,4
206 ilustrativo		ND
207		466,4
208		466,5
209		472,9
210		472,9
211		474,5

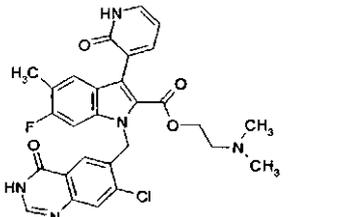
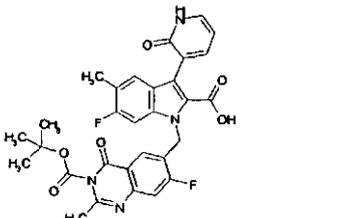
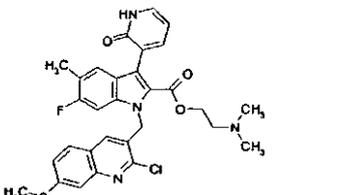
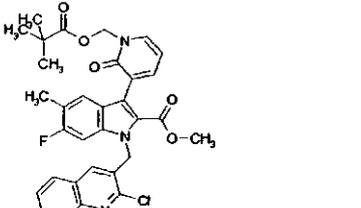
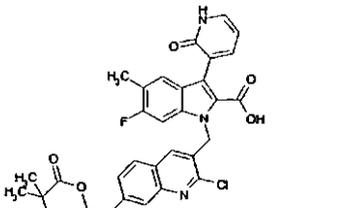
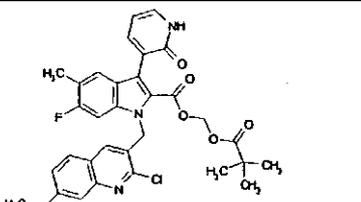
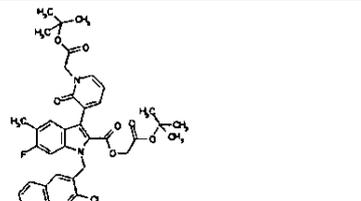
212		476,9
213		476,9
214		477,4
215		ND
216		478,9
217		479,3
218 ilustrativo		479,4
219 ilustrativo		ND

220		480,5
221		480,9
222		480,9
223		480,9
224		488,9
225		490,9
226		492,9
227		494,5

228		494,9
229 ilustrativo		495,0
230		498,5
231		498,9
232		498,9
233		498,9
234 ilustrativo		502,0
235 ilustrativo		ND

<p>236 ilustrativo</p>		<p>ND</p>
<p>237 ilustrativo</p>		<p>507,5</p>
<p>238</p>		<p>509,0</p>
<p>239</p>		<p>509,5</p>
<p>240</p>		<p>512,9</p>
<p>241 ilustrativo</p>		<p>ND</p>
<p>242 ilustrativo</p>		<p>ND</p>
<p>243</p>		<p>521,0</p>

<p>244 ilustrativo</p>		<p>ND</p>
<p>245 ilustrativo</p>		<p>ND</p>
<p>246 ilustrativo</p>		<p>534,0</p>
<p>247</p>		<p>535,0</p>
<p>248 ilustrativo</p>		<p>ND</p>
<p>249 ilustrativo</p>		<p>ND</p>
<p>250 ilustrativo</p>		<p>ND</p>

251 ilustrativo		ND
252		577,6
253 ilustrativo		ND
254 ilustrativo		591,1
255		593,0
256 ilustrativo		607,1
257 ilustrativo		691,2

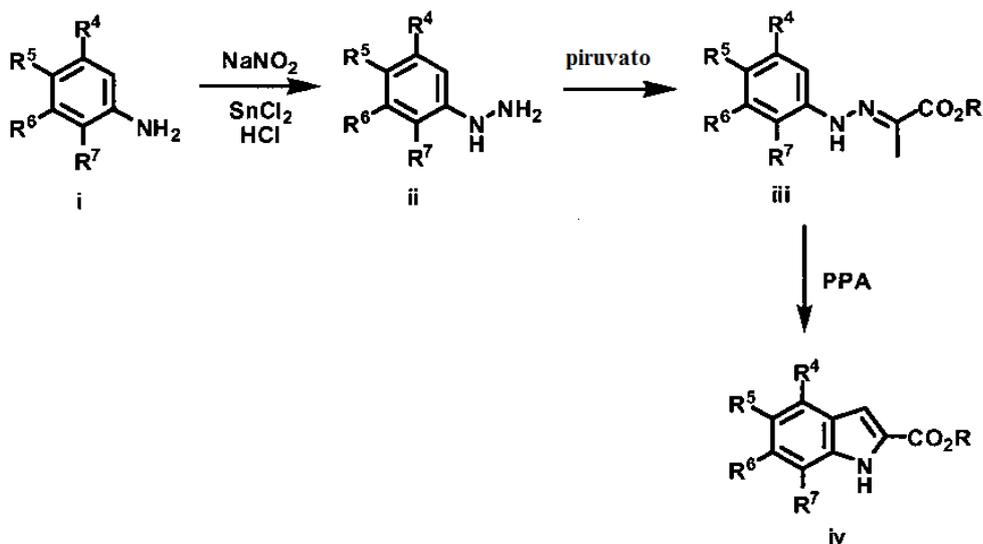
258		476,0
ND = no disponible		

Métodos para preparar los derivados de indol sustituidos con 2-carboxi

5 En los ejemplos siguientes y de forma general en los Esquemas 1-5, se exponen métodos útiles para preparar los derivados de indol sustituidos con 2-carboxi. Por ejemplo, en G. R. Humphrey y J. T. Kueth, Chemical Reviews 106:2875-2911, 2006, se exponen ejemplos de metodologías comúnmente conocidas, útiles para la síntesis de indoles.

10 El Esquema 1 muestra un método útil para preparar compuestos de fórmula **iv**, que son intermedios útiles para preparar los derivados de indol sustituido con 2-carboxi.

Esquema 1

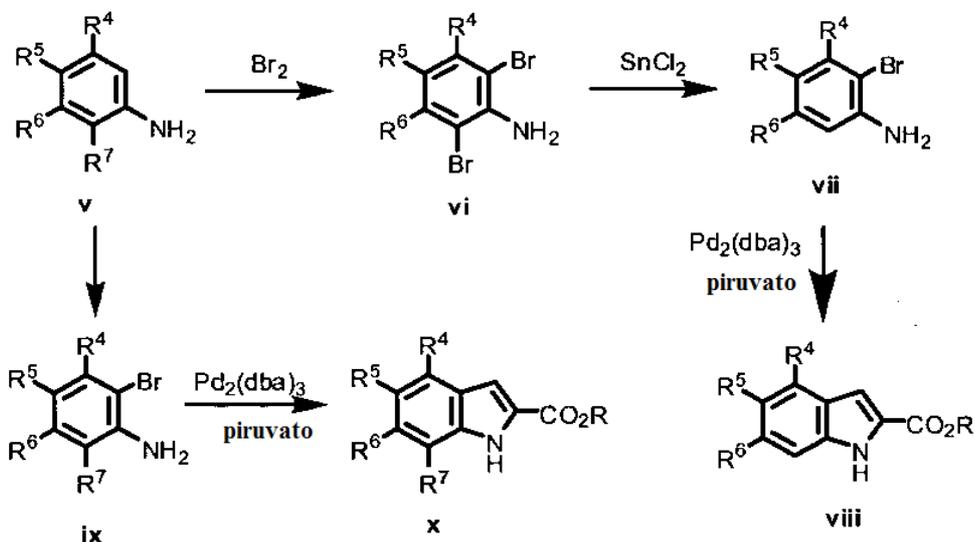


15 donde R^4 - R^7 se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y R es H, alquilo o arilo.

Un compuesto de anilina de fórmula **i** puede convertirse en un compuesto de indol de fórmula **iv** usando diversas síntesis de indol que que son bien conocidas para los expertos en materia de síntesis orgánica, incluyendo, pero sin limitación, una síntesis de indol de Fischer a través de intermedios del tipo **ii** y **iii**, el método se expone en Nazare y col., Angew. Chem., 116:4626-4629 (2004).

20 El Esquema 2 muestra método útiles para preparar compuestos **viii** y **x**, que son intermedios útiles para la preparación de derivados de indol sustituidos con 2-carboxi.

Esquema 2



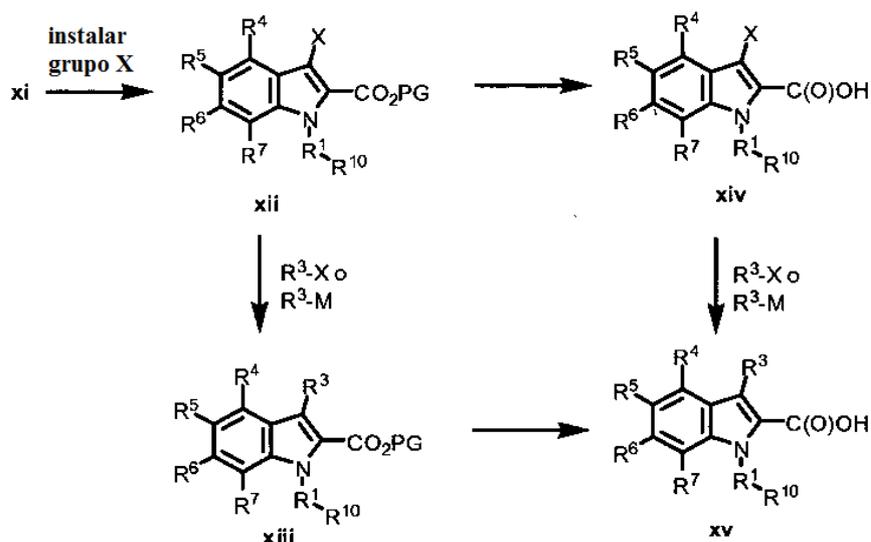
donde R^4 - R^7 se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y R es H, alquilo o arilo.

- 5 Un derivado de benceno de fórmula **v**, en el que R^7 es H, puede di-bromarse para proporcionar el compuesto **vi**. La des-bromación selectiva proporciona el análogo de monobromo correspondiente **vii**, que en condiciones de ciclación catalizada por paladio proporciona el intermedio deseado **viii**, en el que R^7 es H. Como alternativa, un compuesto de fórmula **v**, en el que R^7 es distinto de H, puede monobromarse para proporcionar el compuesto **ix**. Después, un compuesto de fórmula **ix** puede someterse a condiciones de ciclación catalizada por paladio para proporcionar el intermedio **x** deseado, en el que R^7 es distinto de H.

El Esquema 3 ilustra métodos mediante los cuales, compuestos intermedios de fórmula **xi** pueden derivatizarse adicionalmente para proporcionar los derivados de indol sustituidos con 2-carboxi, que son intermedios para los derivados de indol sustituidos con 2-carboxi del título.

15

Esquema 3



en la que R^1 , R^3 , R^4 - R^7 y R^{10} se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I); GP es un grupo protector carboxi; y x es halo, -O-triflato, -B(OH)₂, -Si(alquilo)₂OH, -Sn(alquilo)₃, -MgBr, -MgCl, -ZnBr, o -ZnCl; y M es cualquier metal que puede participar en una reacción de acoplamiento cruzado organometálica.

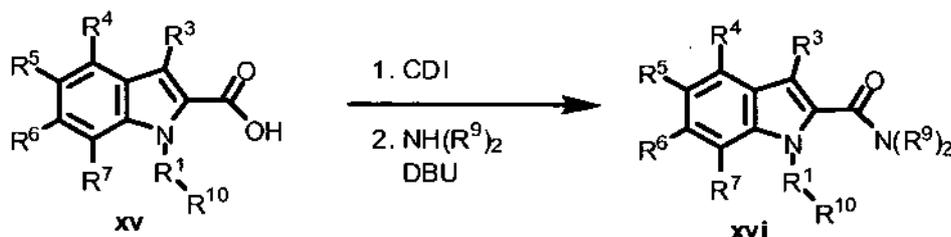
20

Un compuesto intermedio de fórmula **xi** puede convertirse en un indol 3-sustituido de fórmula **xii**, usando métodos conocidos para un experto en materia de síntesis orgánica. Después, un compuesto de fórmula **xii**, en el que x es halo o -O-triflato puede acoplarse con un compuesto adecuado de fórmula R^3-M (en la que M es $-B(OH)_2$, $-Si(\text{alquil})_2OH$, $-Sn(\text{alquil})_3$, $-MgBr$, $-MgCl$, $-ZnBr$, $-ZnCl$, o cualquier metal que puede participar en una reacción de acoplamiento cruzado organometálica) usando un método de acoplamiento cruzado organometálico. Como alternativa, un compuesto de fórmula **xii**, en la que x es $-B(OH)_2$, $-Si(\text{alquil})_2OH$, $-Sn(\text{alquil})_3$, $-MgBr$, $-MgCl$, $-ZnBr$, $-ZnCl$ o cualquier metal que puede participar en una reacción de acoplamiento cruzado organometálica, puede después acoplarse con un compuesto adecuado de fórmula R^3-M (en la que M es halo o -O-triflato) usando un método de acoplamiento cruzado organometálico. Los métodos de acoplamiento cruzado adecuados, pero sin limitación, un acoplamiento de Stille (véase Choshi y col., J. Org. Chem., 62:2535-2543 (1997), y Scott y col., J. Am. Chem. Soc., 106:4630 (1984)), un acoplamiento de Suzuki (véase Miyaura y col., Chem. Rev., 95:2457 (1995)), un acoplamiento de Negishi (véase Zhou y col., J. Am. Chem. Soc., 127: 12537-12530 (2003)), un acoplamiento basado en silanoato (véase Denmark y col., Chem. Eur. J. 12:4954-4963 (2006)) y un acoplamiento de Kumada (véase Kumada, Pure Appl. Chem., 52:669 (1980) y Fu y col., Angew. Chem. 114:4363 (2002)) para proporcionar un compuesto de fórmula F. Después, el grupo protector de carboxi, GP, puede retirarse del compuesto de fórmula **xiv** y el ácido carboxílico resultante puede derivatizarse usando el método que se describe más adelante para preparar los grupos R^2 adecuados y preparar los compuestos de fórmula **xv**, que corresponden a los compuestos de fórmula (I), en la que R^2 es $-C(O)OH$. Como alternativa, un compuesto de fórmula **xii** puede desprotegerse y el grupo R^2 acoplarse usando los métodos anteriores para proporcionar un compuesto de fórmula **xiii**. Un compuesto de fórmula **xiii** puede someterse a acoplamiento cruzado con un compuesto de R^3-X o R^3-M como se ha descrito anteriormente para proporcionar los compuestos de fórmula **xv**.

El esquema 4 muestra un método útil para preparar los derivados de indol sustituidos con 2-carboxi, donde R^2 es $-C(O)N(R^9)_2$.

25

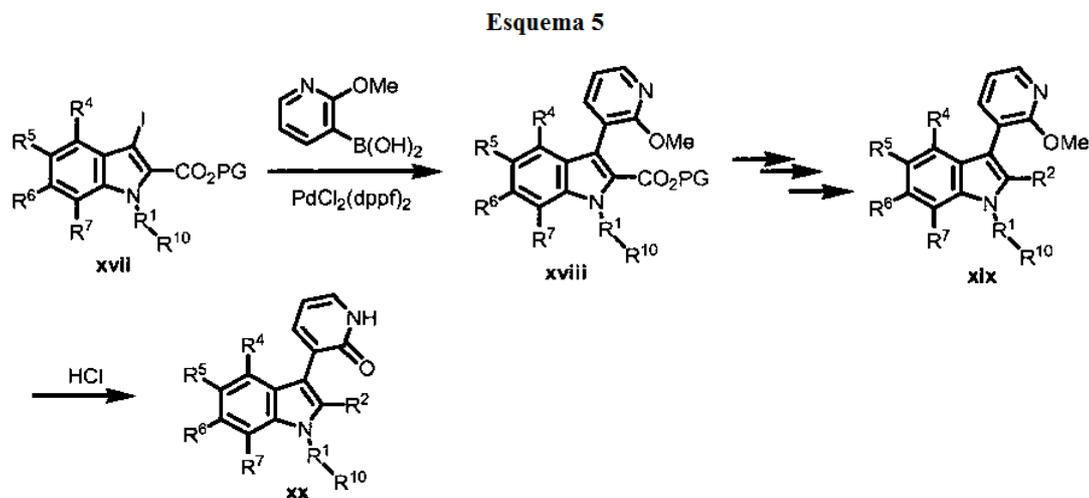
Esquema 4



en el que R^1 , R^3 , R^4 , R^7 , R^9 y R^{10} se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

30 Un compuesto 2-carboxi indol de fórmula **xv** puede acoplarse con una amina de fórmula $NH(R^9)_2$ en presencia de carbonildiimidazol (CDI) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) para proporcionar los compuestos de fórmula **xvi**, que corresponden a los derivados de indol sustituidos con 2-carboxi donde R^2 es $-C(O)N(R^9)_2$.

El Esquema 5 muestra un método útil para preparar los derivados de indol sustituidos con 2-carboxi, en la que R³ es 1H-piridin-2-ona-3-ilo.



5 en la que R¹, R², R⁴-R⁷, R⁹ y R¹⁰ se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y GP es un grupo protector de carboxi.

10 Un compuesto de 3-yodoindol de fórmula **xvii** puede acoplarse con ácido 2-hidroxipiridin-3-borónico, usando una reacción de acoplamiento de Suzuki para proporcionar los compuestos de indol R³-sustituidos de fórmula **xviii**. Un compuesto de fórmula **xviii** puede elaborarse adicionalmente usando métodos que se han expuesto anteriormente para proporcionar los compuestos de fórmula **xix**. Después, el resto 2-hidroxipiridilo de un compuesto de fórmula **xix** puede hacerse reaccionar con un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico para proporcionar los compuestos de fórmula **xx**, que corresponden a los derivados de indol sustituidos con 2-carboxi, en los que R³ es 1H-piridin-2-ona-3-ilo.

15 El material de partida y los reactivos representados en los Esquemas 1-5 están disponibles de proveedores comerciales, tales como Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) y Acros Organics Co. (Fair Lawn, NJ), o pueden prepararse usando métodos bien conocidos para los expertos en materia de síntesis orgánica.

20 Un experto en la materia reconocerá que la síntesis de derivados de indol sustituidos con 2-carboxi puede requerir la necesidad de la protección de determinados grupos funcionales (es decir, derivatización con el propósito de compatibilidad química con una condición de reacción particular). Grupos protectores adecuados para los diversos grupos de los derivados de indol sustituidos con 2-carboxi y métodos para su instalación y retirada pueden encontrarse en Greene y col., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, Nueva York, (1999).

25 Un experto en la materia reconocerá qué ruta será óptima dependiendo de la elección de los sustituyentes añadidos. Además, un experto en la materia reconocerá que, en algunos casos, el orden de las etapas, debe controlarse para evitar incompatibilidades de grupos funcionales. Un experto en la materia reconocerá que una ruta convergente (es decir, no lineal o preensamblaje de determinadas porciones de la molécula) es un método de ensamblaje más eficaz de los compuestos diana. Los métodos adecuados para la preparación de derivados de indol sustituidos con 2-carboxi se han expuesto anteriormente en los Esquemas 1-5.

30 Los materiales de partida y los intermedios preparados usando los métodos expuestos en los Esquemas 1-5, pueden aislarse y purificarse, si se desea, usando técnicas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

Ejemplos

40 Métodos generales

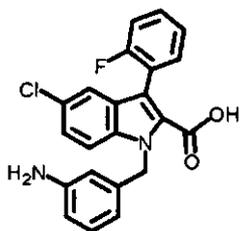
Se usaron disolventes, reactivos e intermedios que están disponibles en el mercado según se recibieron. Los reactivos e intermedios que no estaban disponibles en el mercado se prepararon de la manera que se describe a continuación. Los espectros de RMN ¹H se obtuvieron en un Bruker Avance 500 (500 MHz) y se indican como ppm campo abajo respecto a Me₄Si, indicándose los números de protones, multiplicidades y constantes de acoplamiento en Hertzios, entre paréntesis. Cuando se representan datos de CL/EM, se realizaron análisis usando un espectrómetro de masas Applied Biosystems API-100 y una columna de CL Shimadzu SCL-10A: Altech platinum C18, 3 micrómetros, 33 mm x 7 mm ID; flujo de gradiente: 0 minutos - CH₃CN al 10 %, 5 minutos - CH₃CN al 95 %, 5-7 minutos - CH₃CN al 95 %, 7

minutos - parada. Se dan el tiempo de retención y el ion observado al que pertenece. Se realizó cromatografía en columna usando sílice de fase normal preempaquetado de Biotage, Inc. o sílice a granel de Fisher Scientific.

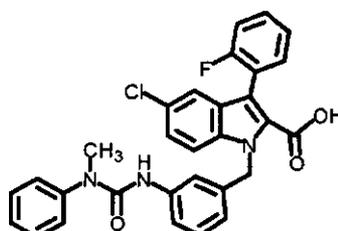
Ejemplo 1 (ilustrativo)

5

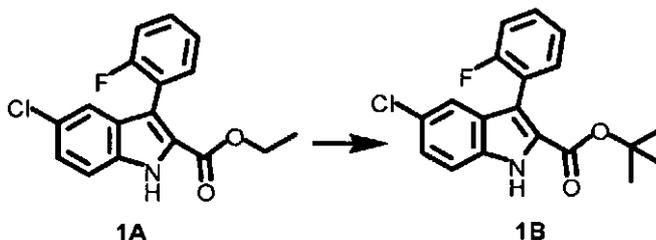
Preparación de Compuestos 14 y 159



14



159

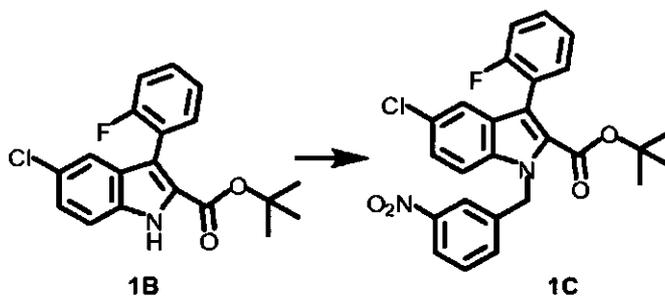
10 **Etapla 1:**

1A

1B

15 Una solución de 5-cloro-3-orto-fluorofenilindolo-2-carboxilato de etilo, (**1A**, 10 g, 31,5 mmol) en LiOH 0,5 M en MeOH (125 ml) se dejó en agitación a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la suspensión resultante se acidificó con una solución acuosa 1 N HCl. Los sólidos se recogieron por filtración y después se disolvieron en EtOAc. La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío hasta un residuo sólido. El residuo resultante se resuspendió en tolueno anhidro (150 ml) a 80 °C y se añadió gota a gota $\text{Me}_2\text{N}[\text{O}-(\text{tBu})]_2$ (20 ml, 84,0 mmol) a la suspensión calentada. La mezcla de
20 reacción se dejó en agitación a 80 °C durante 3 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con tolueno, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (x 2) y salmuera, respectivamente. La fase orgánica se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo resultante se trituró en hexanos para proporcionar el compuesto **1B** (9,3 g, rendimiento del 85 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,08 (s, 1H), 7,46-7,33 (m, 4H), 7,30 y 7,28 (dd, $J = 1,47$ Hz y 8,79 Hz, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,17 (t, $J =$
25 9,15 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

Etapla 2:



1B

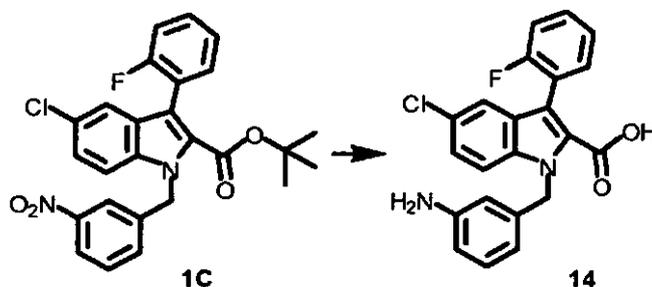
1C

30

A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 5-cloro-3-(2-fluoro-fenil)-1H-indolo-2-carboxílico, **1B** (3 g, 8,68 mmol) en DMF a 0 °C se le añadió *tert*-butóxido potásico (10,4 ml). La mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 10 minutos y después se añadió 3-nitrobenzilbromuro (2,15 g, 9,95 mmol). Después, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente durante 6-8 h a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas más. Se retiró DMF al vacío y el residuo

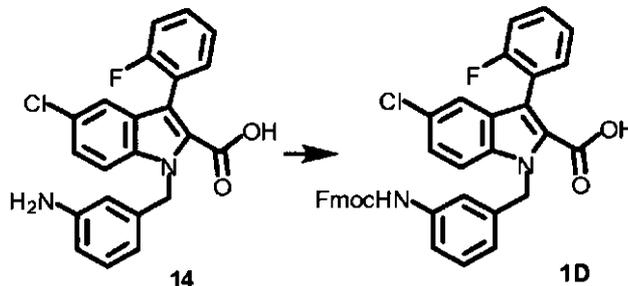
resultante se redisolvió en acetato de etilo. La solución se lavó dos veces con una solución acuosa al 5 % de bicarbonato. La fase orgánica separada se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto **1C** (4 g, rendimiento del 96 %).

5 Etapa 3:



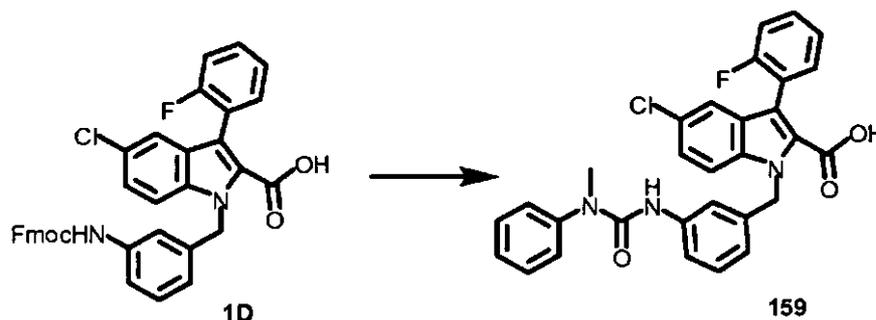
Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 5-cloro-3-(2-fluoro-fenil)-1-(3-nitro-bencil)-1H-indolo-2-carboxílico, **1C** (4,0 g, 8,32 mmol) y $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (11,28 g, 50,0 mmol) en etanol (40 ml) se dejó en agitación a 85 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se re-disolvió en acetato de etilo, se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico hasta que el valor del pH de la fase acuosa alcanzó 7 ~8. La suspensión resultante se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se trató de nuevo con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **14** (2,0 g, rendimiento del 60 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,45-7,34 (m, 3H), 7,29 (d, $J = 8,79$ Hz, 1H), 7,24 y 7,22 (dd, $J = 2,20$ Hz y 8,79 Hz, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,06 (t, $J = 8,06$ Hz, 1H), 6,55-6,52 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,25 (s, 9H).

Etapa 4:



A una solución del compuesto **14** (2,9 g, 7,35 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se le añadió *N*-(9-Fluorenilmetoxi-carboniloxi) succinimida (4,95 g, 14,69 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a 50 °C durante 18 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó usando cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto **1D** (2,2 g, rendimiento del 49 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,75 (d, $J = 7,32$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 5,86$ Hz, 2H), 7,45-7,35 (m, 6H), 7,33-7,27 (m, 6H), 7,19-7,14 (m, 3H), 6,70 (d, $J = 7,32$ Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,49 (d, $J = 6,59$ Hz, 2H), 4,21 (t, $J = 5,49$ Hz, 1H).

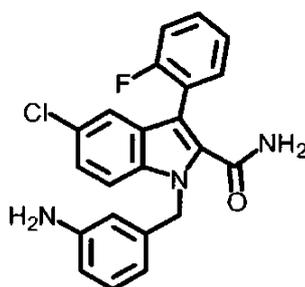
Etapa 5:



La mezcla de ácido 5-cloro-1-[3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-bencil]-3-(2-fluoro-fenil)-1H-indolo-2-carboxílico, **1D** (2,0 g, 3,24 mmol) y DIEA (5,0 ml, 12,96 mmol) en diclorometano (35 ml) se añadió gota a gota a resina de cloruro de tritilo y poliestireno (7,05 g, 6,49 mmol) en diclorometano (35 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se inactivó con DIEA/MeOH, y se lavó con DMF (4 x) para proporcionar un intermedio de Fmoc acoplado a resina. Este intermedio de Fmoc se trató con piperidina al 20 % en DMF. La mezcla se dejó en agitación durante 1 h y después se lavó con DMF (4 x) para proporcionar el intermedio de amina libre acoplado a resina correspondiente. Este intermedio de amina libre se trató con cloruro de *N*-metil-*N*-fenilcarbamoilo (32,4 mmol) y DIPEA (64,8 mmol). La mezcla se agitó en DMF durante 48 h antes de lavarse con DMF (2 x), THF (2 x), metanol (2 x) y diclorometano (2 x) respectivamente para proporcionar el intermedio de urea acoplada a resina correspondiente. Después, este intermedio de urea se aclaró de la resina por tratamiento con ácido trifluoroacético al 2 % en diclorometano para proporcionar el Compuesto **159**. EM = 528 (M+H)

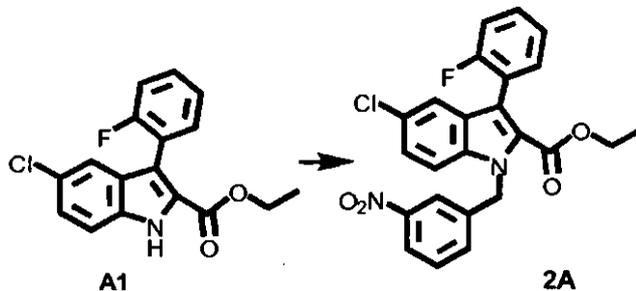
Ejemplo 2 (ilustrativo)

15

Preparación del Compuesto **14****14**

Etapa 1:

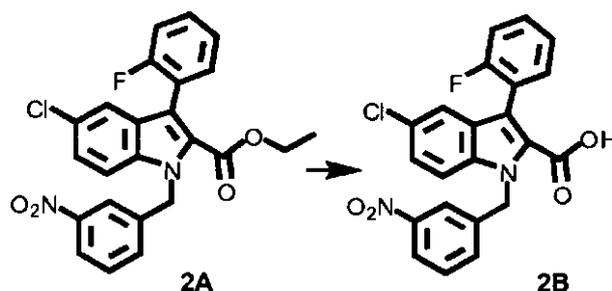
20

**1A****2A**

A una solución del compuesto **1A** (1,0 g, 3,15 mmol) en DMF (10 ml), en un baño de hielo, se le añadió óxido *t*-butil potásico (446 mg, 3,97 mmol). La mezcla se agitó en el baño de hielo-agua durante 10 minutos antes de añadir bromuro de 3-nitrobencilo (801 mg, 3,71 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 48 horas. Después, la reacción se detuvo, y se retiró DMF de la mezcla. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico (3 x). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna para proporcionar **2A**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,52 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 3H), 7,31 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (t, J = 9,15 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,14 (c, J = 6,59 Hz y 7,32 Hz, 2H), 0,98 (t, J = 7,32 Hz, 3H).

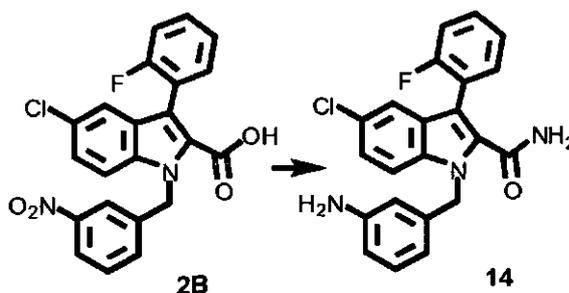
30

Etapa 2:

**2A****2B**

Una solución que comprendía el compuesto **2A** (0,93 g, 2,05 mmol) en LiOH (solución 0,5 M en metanol, 30 ml) se puso en un reactor de microondas durante 10 minutos (150 vatios). A la mezcla se le añadió una solución acuosa 1 N de HCl para precipitar los productos. El sólido precipitado se lavó con una solución acuosa HCl 1 N (2 x), y después se disolvió en acetato de etilo. La solución resultante se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **2B** (0,87 g, rendimiento del 100 %).

Etapa 3:



10

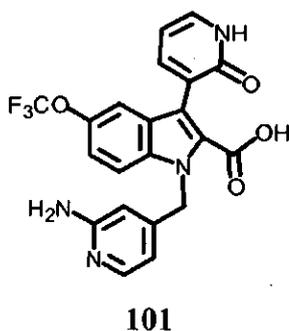
A la resina de amida Sieber (64,5 mg, 0,04 mmol) se le añadió piperidina al 20 % en DMF (10 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos, antes de lavarse con DMF (3 x) para conseguir una resina desprotegida. A la resina desprotegida en DMF (2 ml) se le añadieron ácido 5-cloro-3-(2-fluoro-fenil)-1-(3-nitro-bencil)-1H-indolo-2-carboxílico, **2B** (16 mg, 0,038 mmol), HATU y DIPEA. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 antes de tratarse con SnCl₂ 2 M en DMF. Después, la mezcla se lavó con DMF (3 x), THF (3 x) y diclorometano (3 x), respectivamente, para conseguir el intermedio acoplado a resina. La resina se escindió mediante tratamiento con ácido trifluoroacético al 4 % en diclorometano para proporcionar el compuesto **14**. RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,32 (s, 2H), 7,47 (s, 2H), 7,36 (s, 2H), 7,18-7,10 (m, 3H), 7,06-6,98 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,07 (s, 1H).

20

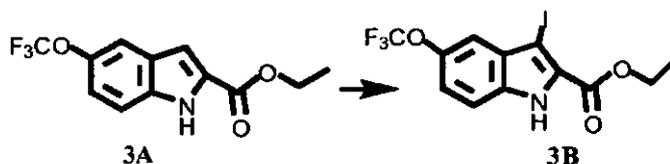
Ejemplo 3

Preparación del Compuesto **101**

25



Etapa 1:



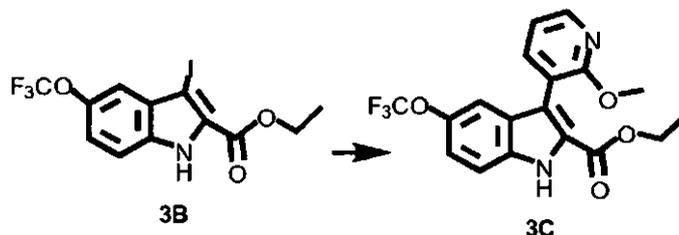
30

A una solución de 5-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo, **3A** (1,95 g, 7,14 mmol) en acetona (40 ml) se le añadió *N*-yodosuccinimida (1,61 g, 7,14 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3,75 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de tiosulfato sódico (50 ml). Los volátiles se evaporaron a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y agua (100 ml). La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (100 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa 1 N de bicarbonato sódico (100 ml) y salmuera (50 ml). Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se

35

filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto **3B** (2,8 g, rendimiento del 98 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,28 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,48 (c, J = 6,59 Hz y 7,32 Hz, 2H), 1,48 (t, J = 7,32 Hz, 3H).

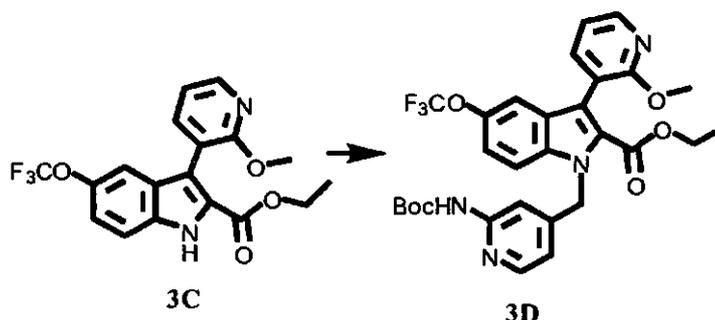
5 Etapa 2:



10 A una solución de éster etílico del ácido 3-yodo-5-trifluorometoxi-1H-indolo-2-carboxílico, **3B** (2,80 g, 7,02 mmol) en 1,2-dimetoxietano (90 ml) se le añadió PdCl₂(dppf)₂ (573 mg, 0,70 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 10 minutos. En un segundo matraz, la mezcla de ácido 2-metoxi-3-piridinborónico (1,29 g, 8,42 mmol) y carbonato potásico (4,85 g, 35,1 mmol) en dimetoxietano (30 ml) y agua (30 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. Después, la mezcla se transfirió lentamente al primer matraz. La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente a 90 °C durante 4,25 h antes de enfriarse a temperatura ambiente. La
15 reacción se interrumpió mediante la adición de una solución de sulfato sódico (5 g) en agua (100 ml) a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto **3C** (1,44 g, rendimiento del 54 %). E.M. encontrado para C₁₈H₁₅F₃N₂O₄: 381,04 (M+H)⁺.

20

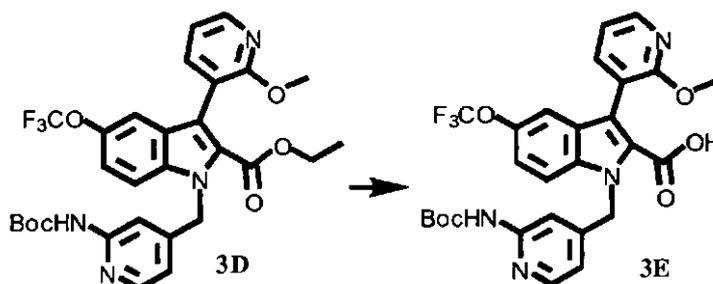
Etapa 3:



25 Se disolvió éster etílico del ácido 3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-trifluorometoxi-1H-indolo-2-carboxílico, **3C** (1,0 g, 2,63 mmol) en DMF(100 ml) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron éster *tert*-butílico del ácido (4-bromometil-piridin-2-il)-carbámico (0,83 g, 2,89 mmol) y carbonato de cesio (1,29 g, 3,95 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con agua (3 x 80 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 50 ml) y salmuera, respectivamente. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El
30 producto en bruto obtenido se purificó usando cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto **3D** (1,44 g, rendimiento del 93 %). E.M. encontrado para C₂₉H₂₉F₃N₄O₆: 587,51 (M+H)⁺.

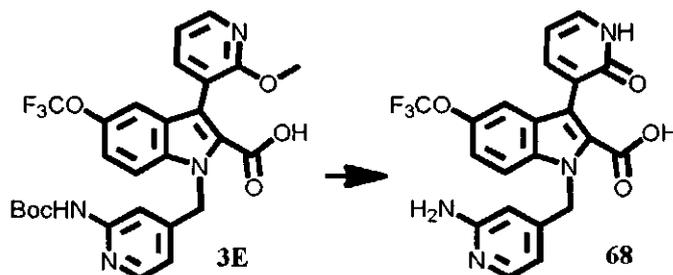
35

Etapa 4:



A una solución de éster etílico del ácido 1-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-piridin-4-ilmetil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-trifluorometoxi-1H-indolo-2-carboxílico, **3D** (1,42 g, 2,42 mmol) en THF (15 ml) y agua (3 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (12,1 ml, 12,10 mmol). La suspensión resultante se calentó a reflujo a 70 °C durante 22 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la fase acuosa se acidificó a pH = 2 con la adición de una solución acuosa 1 N de HCl. La mezcla se extrajo dos veces con 100 ml de THF/acetato de etilo (1:1). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para producir el producto en bruto **3E** (rendimiento del 100 %). E.M. encontrado para C₂₇H₂₅F₃N₄O₆: 559,21 (M+H)⁺.

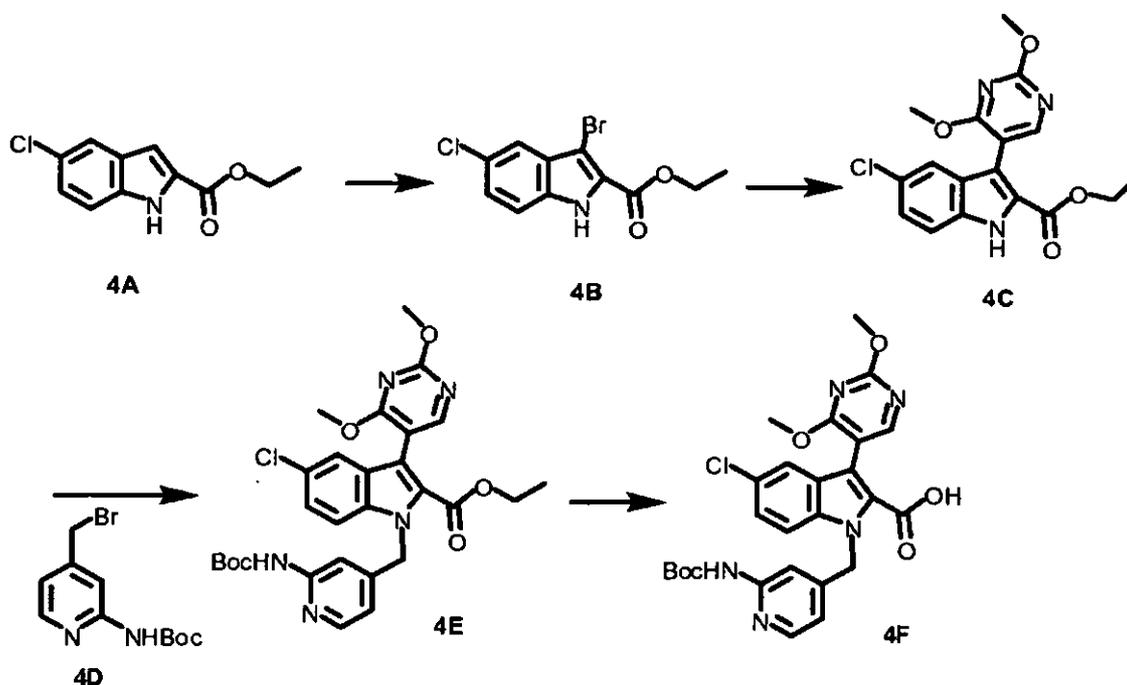
10 Etapa 5:



Se disolvió ácido 1-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-piridin-4-ilmetil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-trifluorometoxi-1H-indolo-2-carboxílico, **3E** (24 mg, 0,04 mmol) en HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 ml) en un tubo. Después, se añadió agua (1 gota). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 90 °C en el tubo cerrado herméticamente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de concentrarse al vacío para proporcionar el compuesto **101** (rendimiento del 100 %). E.M. encontrado para C₂₁H₁₅F₃N₄O₄: 445,2 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 4 (ilustrativo)

Preparación del Compuesto Intermedio **4F**



25 Etapa 1:

A una solución de 5-cloroindolo-2-carboxilato de etilo, **4A** (20 g, 89,6 mmol) en THF (200 ml) en un baño de agua se le añadió lentamente NBS (16,0 g, 89,9 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h antes de añadir agua (700 ml). La mezcla se continuó agitando a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se filtró. Los sólidos se lavaron con agua (2 x 100 ml) y se secaron para proporcionar el producto

en bruto **4B** (25,8 g, rendimiento del 90 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,06 (s, 1H), 7,66-7,65 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 4,47 (c, J = 7,25 Hz, 2H), 1,46 (t, J = 7,09 Hz, 3H).

Etapa 2:

5 A una mezcla de éster etílico del ácido 3-bromo-5-cloro-1H-indolo-2-carboxílico, **4B** (1,00 g, 3,31 mmol), ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-borónico (0,73 g, 3,97 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con complejo de diclorometano (1:1) (0,26 g, 0,32 mmol) en DME (15 ml) se le añadió una solución de carbonato sódico (4,5 ml de 1,5 M, 6,75 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se dejó en agitación a reflujo durante 6 h ante de
10 enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 % en hexanos) para proporcionar el producto **4C** en forma de un sólido de color blanco (0,47 g, rendimiento del 39 %). E.M. encontrado para C₁₇H₁₆ClN₃O₄: 362,2 (M+H)⁺.

15 Etapa 3:

A una solución de éster etílico del ácido 5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-1H-indolo-2-carboxílico, **4C** (620 mg, 1,71 mmol) en DMF se le añadieron éster *tert*-butílico del ácido(4-bromometil-piridin-2-il)-carbámico, **4D** (490 mg, 1,71 mmol) y carbonato de cesio (1100 mg, 3,39 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura
20 ambiente durante 17 horas. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (80 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexanos para producir el producto **4E** (705 mg, rendimiento del 73 %). E.M. encontrado para C₂₈H₃₀ClN₅O₆: 568,3 (M+H)⁺.

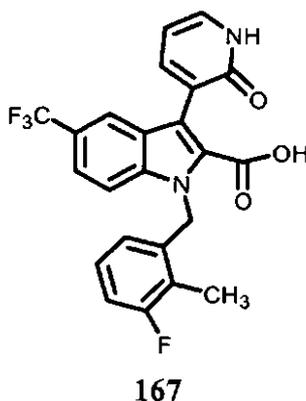
25 Etapa 4:

A una solución de éster etílico del ácido 1-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-piridin-4-ilmetil)-5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-1H-indolo-2-carboxílico, **4E** (500 mg, 0,88 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (2,0 ml de 1 M, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a reflujo
30 durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en metanol (80 ml), se neutralizó con una solución acuosa 1,0 M de HCl (2,5 ml, 2,5 mmol) y después se concentró de nuevo a presión reducida. El residuo resultante se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se concentró al vacío y se secó al vacío doméstico para proporcionar el compuesto **4F** (440 mg, 92 %). E.M. encontrado para C₂₆H₂₆ClN₅O₆: 540,3 (M+H)⁺.

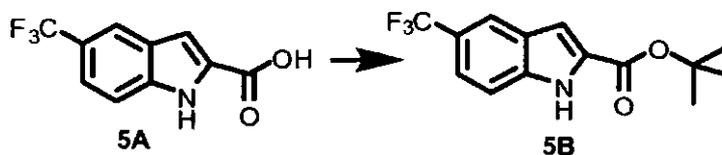
35

Ejemplo 5

Preparación del Compuesto **167**

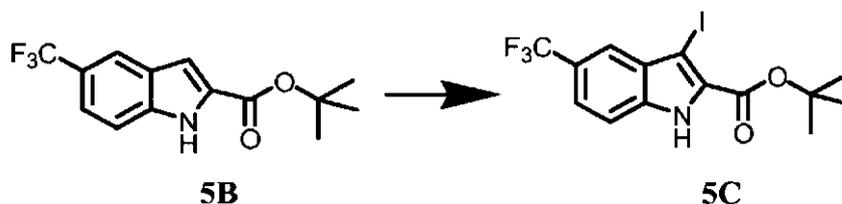


Etapa 1:



A una solución del indol **5A** (1,6 g, 6,9 mmol) en tolueno (5,0 ml) se le añadió *N,N*-dimetilformamida di-*tert*-butil acetal (5 ml), y se calentó a 90 °C durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió otra alícuota de *N,N*-dimetilformamida di-*tert*-butil acetal (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10,0 ml), se lavó con agua (2 x 10,0 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto **5B** (1,2 g, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,17 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 1,63 (s, 9H).

Etapa 2:

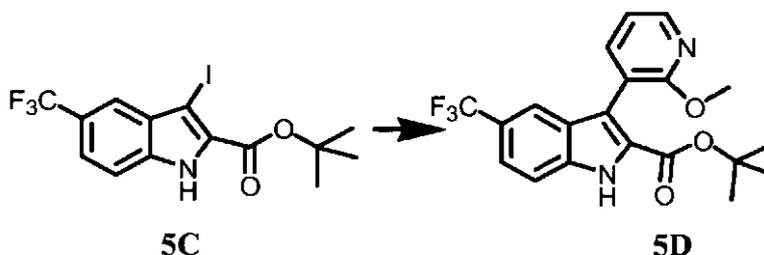


10

15

A una solución de **5B** (1,2 g, 4,2 mmol) en CHCl₃ (25 ml) se le añadió *N*-yodosuccinimida (946 mg, 4,2 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo en EtOAc (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo de color pardo resultante se recogió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se trituró con hexanos. El compuesto **5C** se separó en forma de un sólido de color pardo que se filtró, y se secó al vacío. (1,23 g, rendimiento del 72 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,34 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 1,68 (s, 9H).

Etapa 3:

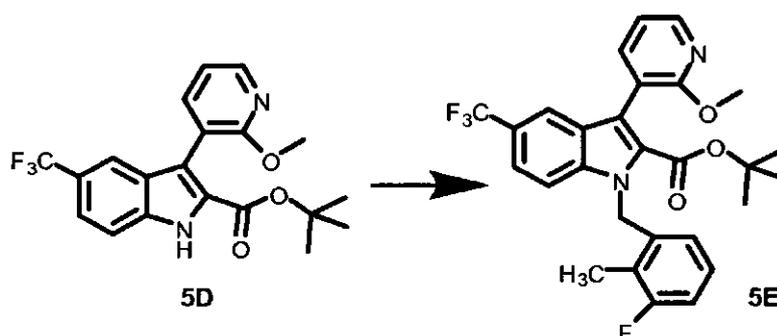


25

30

A una solución del compuesto **5C** (1,23 g, 3,0 mmol) en DME (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió ácido 2-metoxi-3-piridilborónico (0,482 g, 3,15 mmol) y Pd(dppf)₂Cl₂ (245 mg, 0,3 mmol) y la reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 0,5 horas. Después, la mezcla de reacción se trató con una solución de carbonato potásico (1,6 g, 12 mmol) en agua (12 ml) y la solución resultante se calentó a 90 °C y se dejó en agitación a esta temperatura durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y la solución resultante se concentró al vacío para proporcionar un residuo en bruto que se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/Hexanos, EtOAc del 0 al 30 %) para proporcionar el producto **5D** en forma de un sólido (820,0 mg). E.M. encontrado para C₂₀H₁₉F₃N₂O₃: 393,2 (M+H)⁺.

Etapa 4:

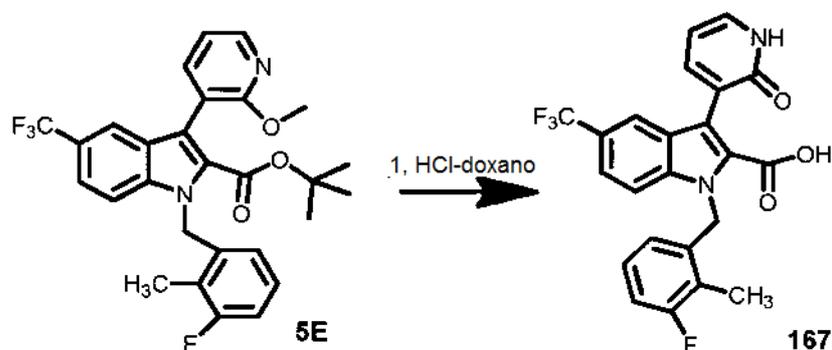


35

A una solución de indol **5D** (10,0 g, 25,4 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió carbonato de cesio (9,93 g, 30,5 mmol) y bromuro de 3-fluoro-3-metilbencilo (3,57 ml, 30,5 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12

horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml) y con salmuera (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron usando cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el producto **5E** en forma de un sólido incoloro.

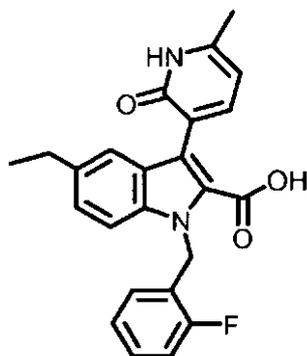
5

Etapas 5:

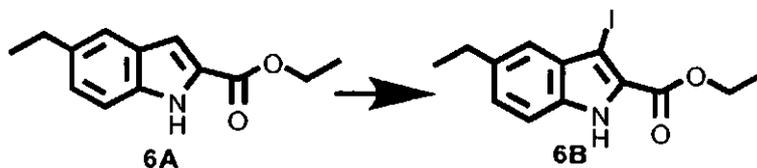
- 10 Una solución del compuesto **5E** (1,0 g, 1,94 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (20 ml) y se calentó a 80 °C durante una noche. Después de refrigeración, los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar el compuesto **167** en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 6

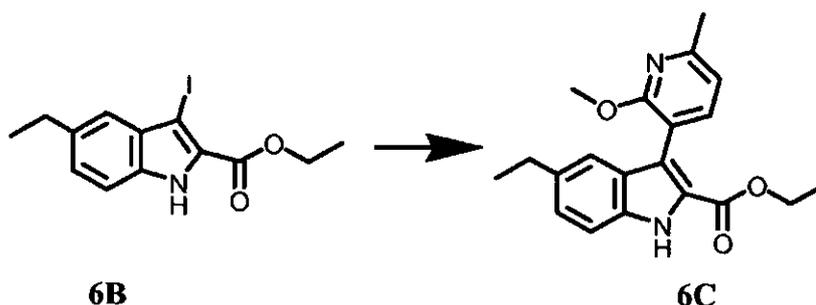
15

Preparación del Compuesto **168**

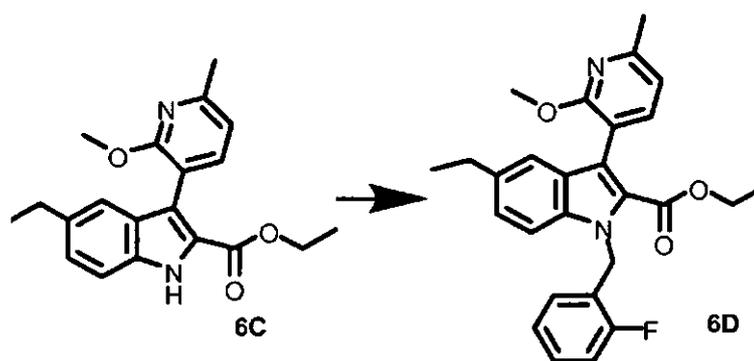
- 20
- Etapas 1:**



- 25 Los materiales de partida **6A** (15,0 g, 69,04 mmol) y THF (100 ml) se añadieron en un matraz de fondo redondo de 1000 ml. La solución resultante se enfrió con un baño de agua. A esta solución en agitación, se le añadió lentamente NIS (15,30 g, 68,80 mmol). La solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 horas antes de añadir 700 ml de agua. La mezcla resultante se continuó agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se filtró. La torta se lavó con agua (2 x 40 ml), se secó con aire y después al vacío doméstico para proporcionar el compuesto **6B** en forma de un sólido de color blanquecino (23,0 g, 97 %). E.M. encontrado para $C_{13}H_{14}INO_2$: 344,2 (M+H)⁺.
- 30

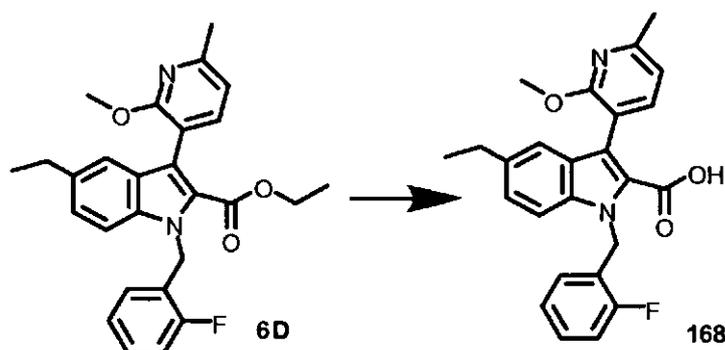
Etapa 2:

- 5 Un matraz de fondo redondo de 200 ml se cargó con **6B** (2,45 g, 7,14 mmol), ácido 6-metil-2-metoxipiridin-3-borónico (0,98 g, 5,87 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (0,58 g, 0,71 mmol) y DME (50 ml). A la solución en agitación, se le añadió una solución de carbonato sódico (10 ml de 1,5 M, 15,0 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 4 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente. Después de la concentración, el residuo resultante se recogió con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó usando cromatografía Combiflash sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 0-10 % en hexanos como disolvente para proporcionar el producto **6C** en forma de un sólido de color blanco (1,51 g, 76 %). E.M. encontrado para $C_{20}H_{22}N_2O_3$: 339,2 (M+H)⁺.

Etapa 3:

- 20 Los materiales de reacción **6C** (200 mg, 0,59 mmol), cloruro de 2-fluorobencilo (170 mg, 1,76 mmol), carbonato de cesio (700 mg, 2,16 mmol) y DMF (3 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml. La suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3 x 40 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía Combiflash sobre gel de sílice, usando acetato de etilo al 0-10 % en hexanos como eluyente para producir el producto **6D** en forma de un gel (205 mg, 78 %).

25

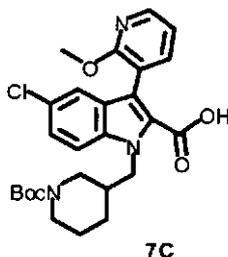
Etapa 4:

30

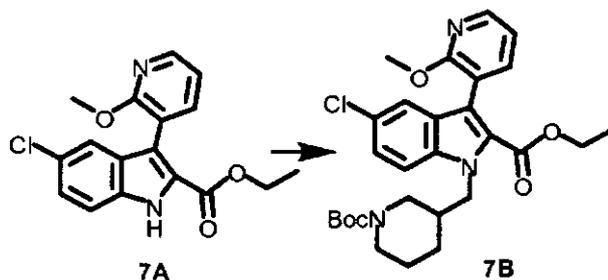
A la mezcla en agitación de **6D** (200 mg, 0,45 mmol) en THF (5 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió una solución de hidróxido de litio (2,5 ml de 1 M, 2,5 mmol). La solución resultante se mantuvo a reflujo durante 4 días antes de enfriarse a temperatura ambiente. Después de concentración al vacío, el residuo resultante se disolvió en metanol (5 ml), se neutralizó con una solución acuosa 1,0 M de HCl (2,5 ml, 2,5 mmol) y después se concentró de nuevo. El residuo resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron y se secaron al vacío doméstico para proporcionar el compuesto **168** en forma de una cera de color blanco (190 mg, ~100 %). E.M. encontrado para C₂₇H₂₅ClFN₂O₃S: 542,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 7 (ilustrativo)

Preparación del Compuesto **7C**

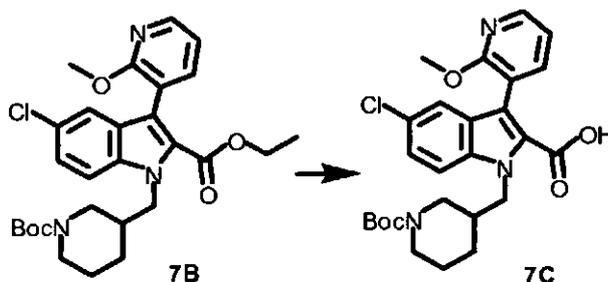


15 **Etapla 1:**



A una solución de éster etílico del ácido 5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico, **7A** (500 mg, 1,51 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron 1-*N*-boc-3-bromometilpiperidina, (500 mg, 1,78 mmol) y carbonato de cesio. La suspensión resultante se dejó en agitación a 50 °C durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía Combiflash sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 0-10 % en hexanos para proporcionar el compuesto **7B** (780 mg, rendimiento del 97 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,21 y 8,20 (dd, J = 1,89 Hz y 5,04 Hz, 1H), 7,61 y 7,60 (dd, J = 1,58 Hz y 7,25 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,58 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,51 Hz, 1H), 7,31 y 7,29 (dd, J = 1,89 Hz y 8,83 Hz, 1H), 7,01 (c, J = 5,04 Hz y 2,21 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,14 (c, J = 6,94 Hz y 7,25 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 13,24 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,63 (t, J = 11,67 Hz, 1H), 1,58 (s, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,00 (t, J = 7,09 Hz, 3H).

30 **Etapla 2:**



A una solución de éster etílico del ácido 1-(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidin-3-ilmetil)-5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico, **7B** (370 mg, 0,70 mmol) en THF (50 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (2,0 ml de 1 M, 2,0 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a reflujo durante 2 días ante de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en metanol (5 ml), se neutralizó con una solución acuosa 1,0 M de HCl (2,0 ml, 2,0 mmol) y después se concentró de nuevo a presión

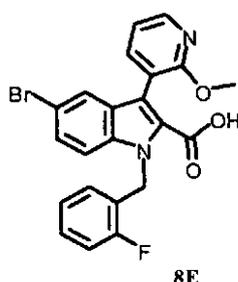
reducida. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron y se secaron al vacío doméstico para proporcionar el compuesto **7C** (290 mg, rendimiento del 83 %).

Ejemplo 8 (ilustrativo)

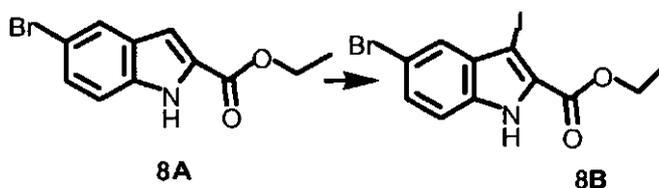
5

Preparación del Compuesto **8E**

Etapa 1:



10

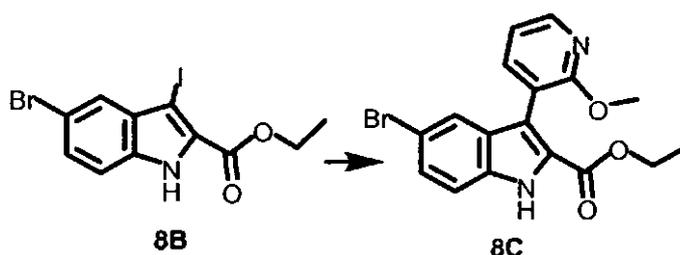


15

Se disolvió 5-bromo-2-iodo-1H-indol-3-carboxilato de etilo, **8A** (4,0 g, 14,9 mmol) en acetona (200 ml) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió *N*-yodosuccinimida (3,65 g, 15,4 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (150 ml). La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto **8B** (rendimiento del 100 %). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,48 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45-7,44 (m, 2H), 4,39 (c, J = 6,59 Hz y 7,32 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,32 Hz, 3H).

20

Etapa 2:

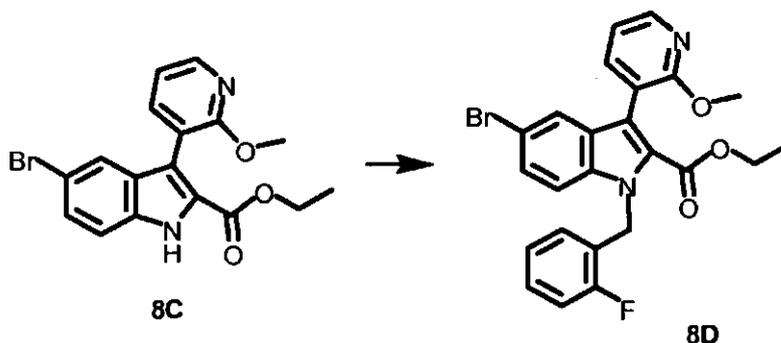


25

Se disolvió éster etílico del ácido 5-bromo-3-iodo-1H-indolo-2-carboxílico, **8B** (8,66 g, 21,9 mmol) en 1,2-dimetoxietano (400 ml). Y se añadió PdCl₂(dppf)₂ (1,80 g, 2,20 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos antes de calentarse a 90 °C y se agitó durante 15 minutos. En un segundo matraz, la mezcla de ácido 2-metoxi-3-piridinborónico (3,72 g, 24,3 mmol) y carbonato potásico (15,2 g, 110 mmol) en dimetoxietano (100 ml) y agua (100 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. Después, la mezcla se transfirió en tres porciones al primer matraz. La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente a 90 °C durante 3,5 h antes de enfriarse a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución de sulfito sódico (15 g) en agua (200 ml) a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). La fase orgánica combinada se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto **8C** (rendimiento del 100 %). E.M calculado para C₁₇H₁₅BrN₂O₃: 375,22. Encontrado: 377,00.

35

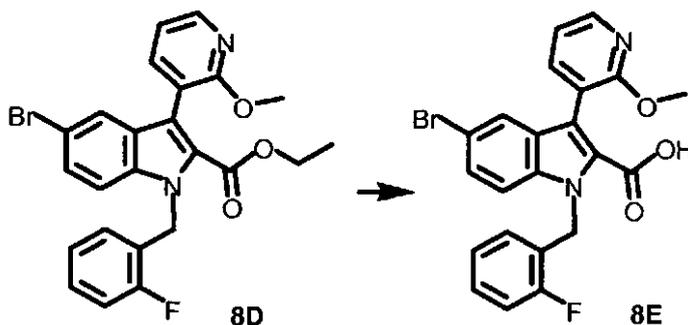
Etapa 3:



- 5 Se disolvió éster etílico del ácido 5-bromo-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico, **8C** (0,66 g, 1,59 mmol) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron bromuro de 2-fluorobencilo (0,42 g, 2,23 mmol) y carbonato de cesio (0,84 g, 2,40 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml) a la mezcla de reacción, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 100 ml). La fase orgánica separada se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto **8D** (0,32 g, rendimiento del 42 %). E.M. calculado para C₂₄H₂₀N₂O₃BrF: 483,33. Encontrado: 485,3.

Etapa 4:

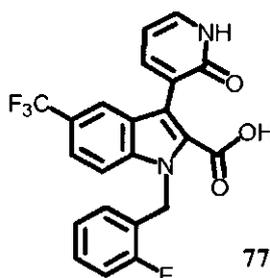
15



- A una solución de éster etílico del ácido 5-bromo-1-(2-fluoro-bencil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico, **8D** (0,32 g, 0,66 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (110 mg, 2,64 mmol). Y se añadió agua (0,2 ml) para mejorar la solubilidad. La suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de colocarse en un reactor de microondas durante 20 minutos (120 °C, potencia alta). La mezcla se concentró al vacío. Se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) al residuo. La fase acuosa se acidificó a pH = 2 añadiendo una solución acuosa 1 N de HCl acuoso, y se saturó con sales de NaCl. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó (sulfato de magnesio) y se filtró y concentró al vacío para proporcionar el compuesto **8E** (rendimiento 93 %) que se usó sin purificación adicional. E.M. calculado para C₂₂H₁₆N₂O₃BrF: 455,28. Encontrado: 456,01 (M+H)⁺.

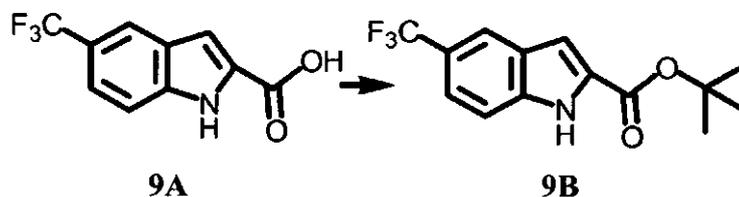
Ejemplo 9

Preparación del Compuesto 77



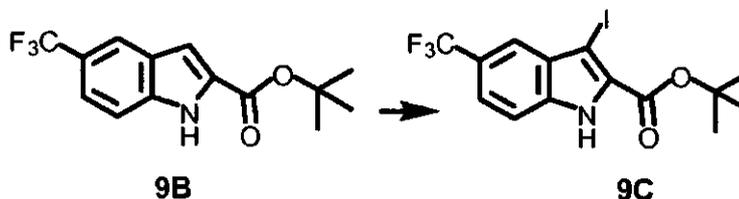
30

Etapa 1:



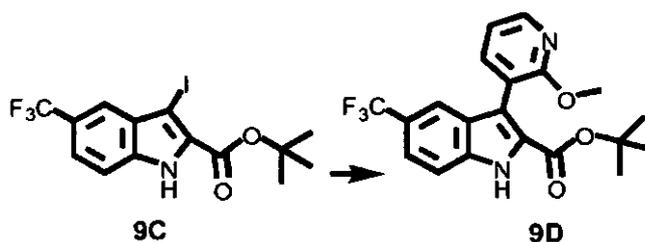
- 5 A una solución de ácido 5-(trifluorometil)indolo-2-carboxílico, **9A** (1,6 g, 6,9 mmol) en tolueno (5,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió *N,N*-dimetilformamida di-*tert*-butil acetal (5,0 ml). La mezcla se dejó en agitación a 90 °C durante 12 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió otra alícuota de *N,N*-dimetilformamida di-*tert*-butil acetal (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 12 horas más, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera respectivamente.
- 10 La fase orgánica separada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir el producto **9B** (1,2 g, rendimiento del 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,17 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 1,63 (s, 9H).

Etapa 2:



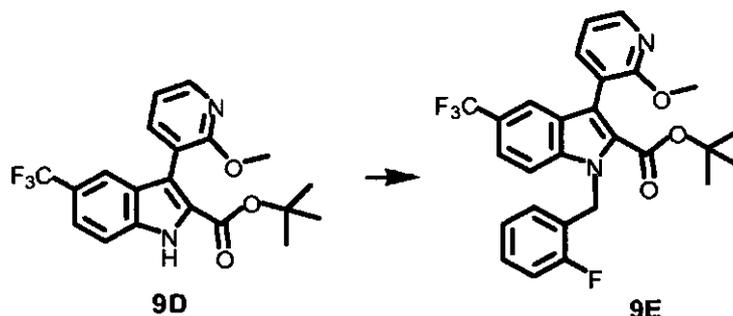
- 15 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 5-trifluorometil-1H-indolo-2-carboxílico, **9B** (1,2 g, 4,2 mmol) en CHCl₃ (25 ml) se le añadió *N*-yodosuccinimida (946 mg, 4,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas, antes de concentrarse al vacío. El residuo resultante se diluyó en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). La fase orgánica separada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo de color pardo resultante se recogió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se trituró con hexanos. El producto **9C** se separó en forma de un sólido de color pardo después de filtración y se secó al vacío (1,23 g, rendimiento del 72 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,34 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 1,68 (s, 9H).
- 20
- 25

Etapa 3:



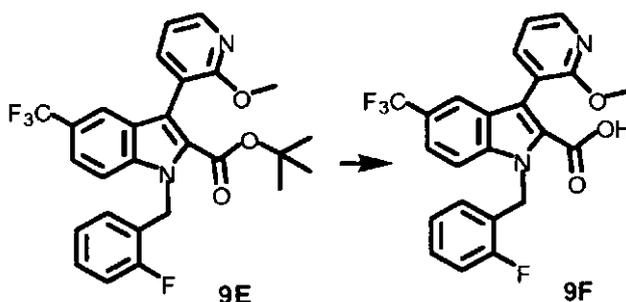
- 30 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-yodo-5-trifluorometil-1H-indolo-2-carboxílico, **9C** (1,23 g, 3,0 mmol) en DME (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió ácido 2-metoxi-3-piridilborónico (0,48 g, 3,15 mmol) y Pd(dppf)₂Cl₂ (245 mg, 0,3 mmol). La reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 0,5 horas. Después, la mezcla de reacción se trató con una solución de carbonato potásico (1,6 g, 12 mmol) en agua (12 ml) y la solución resultante se dejó en agitación a 90 °C durante 1 hora.
- 35 Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y la solución resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto **9D** (820 mg, rendimiento del 70 %). E.M. encontrado para C₂₀H₁₉F₃N₂O₃: 393,2 (M+H)⁺.

Etapa 4:



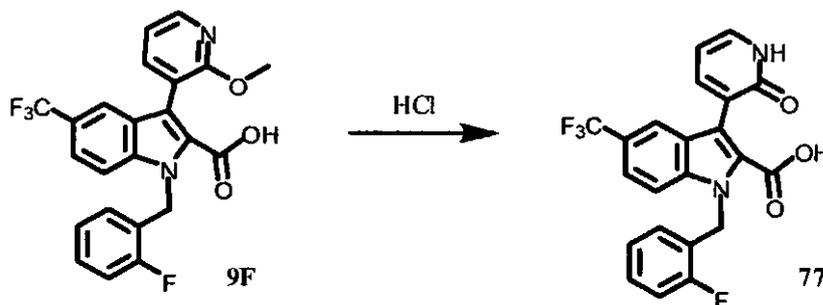
- 5 A una solución de éster *tert*-butilico del ácido 3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-trifluorometil-1H-indolo-2-carboxílico, **9D** (400 mg, 1,02 mmol) en DMF (8 ml) se le añadieron bromuro de 2-fluorobencilo (0,14 ml, 1,12 mmol) y carbonato de cesio (365 mg, 1,12 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml) a la mezcla de reacción y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto cristalizado **9E** (rendimiento del 100 %). E.M. encontrado para C₂₇H₂₄F₄N₂O₃: 501,11 (M+H)⁺.

Etapa 5:



- 15 A una solución de éster *tert*-butilico del ácido 1-(2-fluoro-bencil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-trifluorometil-1H-indolo-2-carboxílico, **9E** (510 mg, 1,02 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (200 ml). La solución de acetato de etilo se lavó con agua (4 x 50 ml) y salmuera. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **9F** (rendimiento del 100 %). E.M. encontrado para C₂₃H₁₆F₄N₂O₃: 445,06 (M+H)⁺.

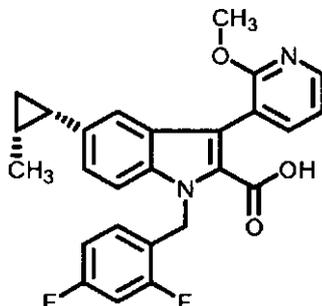
Etapa 6:



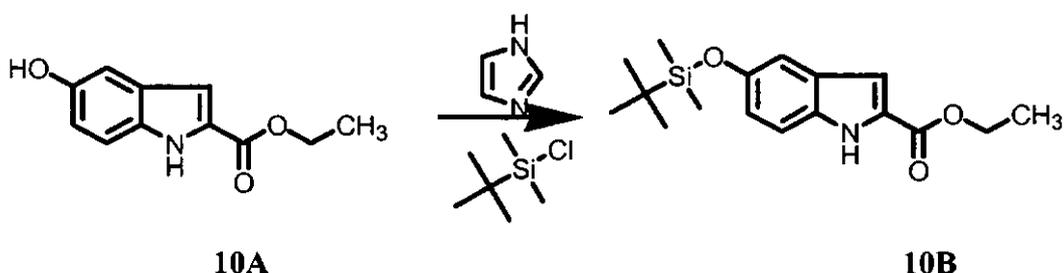
El Compuesto **J5** se agitó con HCl 1 N durante una noche para proporcionar el compuesto **77**. EM = 431 (M+H).

Ejemplo 10 (ilustrativo)

Preparación del Compuesto 170



5

Etapa 1:

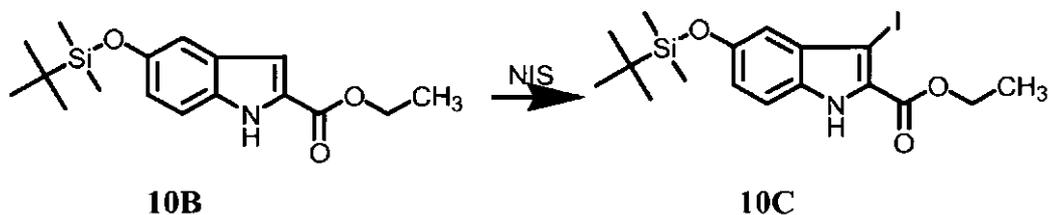
10

Una solución de 5-hidroxi-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (**10A**, 6,0 g; 29,24 mmol) en 300 ml de diclorometano se trató con imidazol (4,0 equiv., 7,96 g) y cloruro de tertbutildimetilsililo (2,0 equiv., 8,82 g). La reacción se dejó en agitación a temp. ambiente durante 3 horas. Una pequeña muestra (1 ml) se recogió de la mezcla de reacción, se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con agua. La evaporación del disolvente y el análisis RMN mostraron que todo el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (300 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto **10B** (9,20 g; 98 %) en forma de un sólido de color blanco.

15

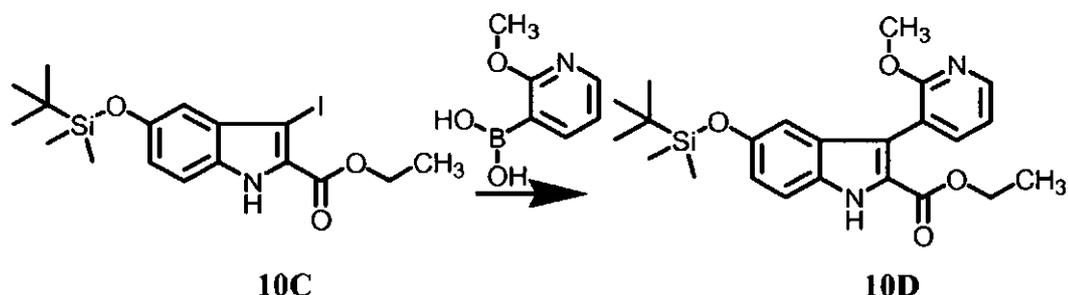
Etapa 2:

20



Una solución de 5-*tert*-butildimetilsililoxi-1H-indolo-2-carboxilato de etilo **10B** (9,0 g) en 300 ml de cloroformo se enfrió con hielo y se trató con *N*-yodosuccinimida (1,1 equiv., 6,97 g). La mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 10 minutos y después a temp. ambiente durante 2 horas. El análisis RMN de una pequeña alícuota mostró la conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (300 ml) y se lavó con tiosulfato sódico ac. saturado (150 ml), bicarbonato sódico ac. saturado (150 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto **10C** (11,58 g; 92 %) en forma de un sólido de color blanco. E.M. encontrado para C₁₇H₂₄INO₃Si: 446,36 (M+H)⁺.

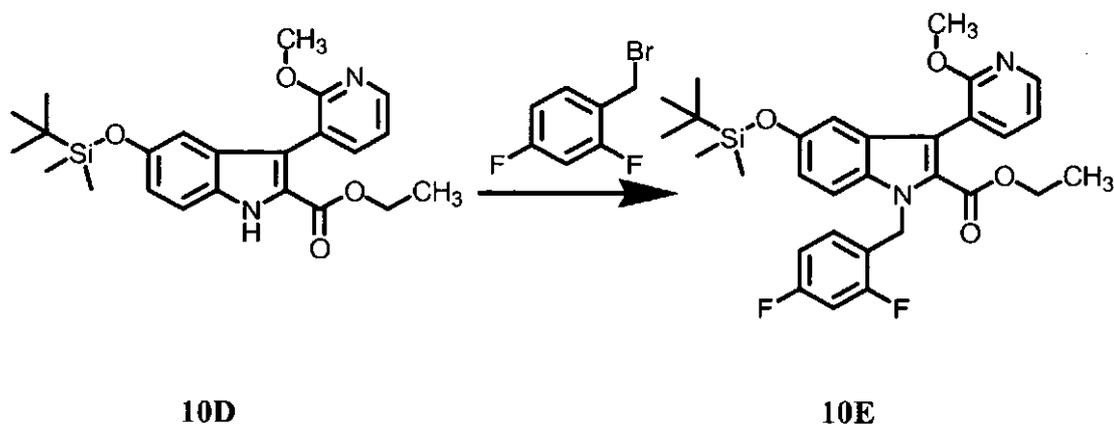
30

Etapa 3:

- 5 El ácido 2-metoxi-3-piridinborónico (1,05 equiv., 3,27 g) se añadió a una solución de **10C** (9,06 g; 20,345 mmol) en 100 ml de 1,2-dimetoxietano. La mezcla se desgasificó (vacío/enjuague con argón), se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (10 % mol, 1,66 g) y la solución de color naranja resultante se dejó en agitación durante 30 minutos a temp. ambiente. Una solución de carbonato potásico (4,0 equiv., 81 ml de sol. ac. 1 M) se añadió y el sólido de color pardo resultante se dejó en agitación a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (600 ml) y se lavó con bicarbonato sódico ac. saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se dividió en dos porciones iguales y cada una se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (columna Biotage 75-M; gradiente: acetato de etilo del 0 al 30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto **10D** en forma de un sólido de color blanco (6,76 g; 65 %). E.M. encontrado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$: 427,56 (M+H)⁺.

10

15

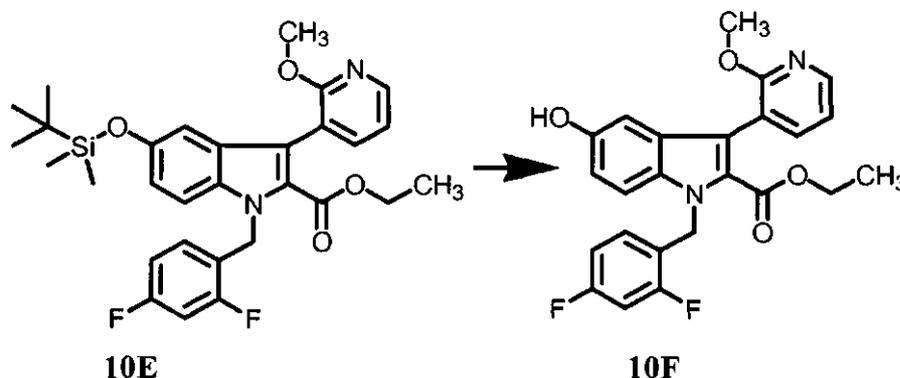
Etapa 4:

- 20 Una solución del derivado de indol **10D** (6,5 g, 15,237 mmol) en 50 ml de THF seco se añadió a una suspensión enfriada con hielo de hidruro sódico (1,3 equiv., 792 mg de susp. al 60 % en aceite mineral) en 50 ml de THF seco. La solución resultante se dejó en agitación durante 10 minutos, seguido de la adición de bromuro de 2,4-difluorobencilo (1,3 equiv., 2,54 ml, d 1,613). Se añadió una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio (0,2 equiv., 1,12 g) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 18 h (temperatura de 0 a 25 °C). La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (10 ml) y la mezcla se diluyó con acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (80 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto **10E** en forma de una espuma incolora contaminada con producto de bis-N,O-difluorobencilo indeseado. La mezcla en bruto se usó para la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional. E.M. encontrado para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$: 553,65 (M+H)⁺.

25

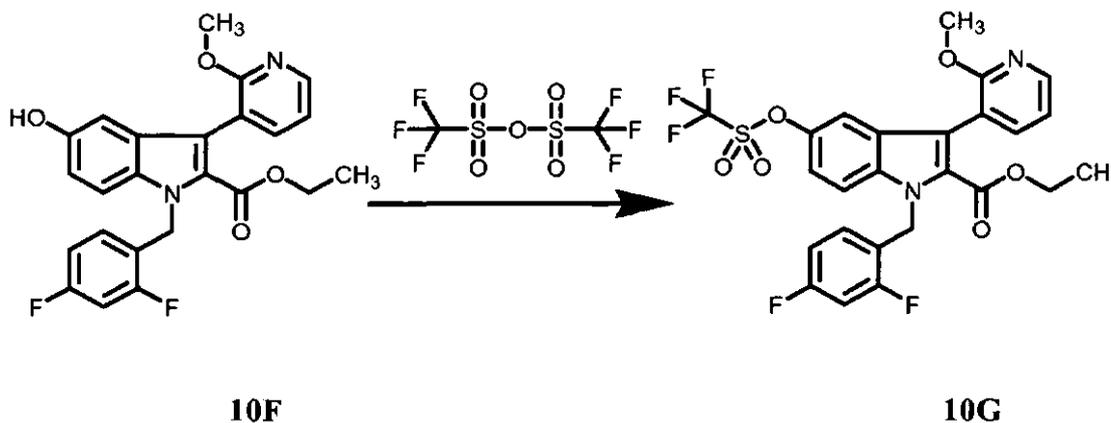
30

Etapa 5:



- 5 Una solución de sililéter **10E** en bruto (15,237 mmol; 8,4 g) en 100 ml de THF (NOTA: **10E** contiene una impureza identificada como el compuesto bis-N,O-difluorobencilo) se enfrió con hielo y se trató con aprox. 1,0 equiv. de TBAF (15 ml de sol. 1,0 M en THF). La mezcla se volvió rápidamente de color amarillo-verde y TLC después de 5 minutos (acetato de etilo al 30 % en hexanos) no mostró ningún material de partida resultante. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con agua (100 ml), bicarbonato sódico ac. saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (columna Biotage 75-M; gradiente: acetato de etilo del 10 al 50 % en hexanos) para proporcionar el compuesto **10F** en forma de un sólido de color blanco (5,8 g; 88 % en dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9,09 (s, 1H), 8,17 y 8,16 (dd, J = 2,20 y 5,13 Hz, 1H), 7,71 y 7,69 (dd, J = 1,46 y 7,32 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 10,98 Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,97 (dt, J = 8,79 y 2,20 Hz, 1H), 6,88 y 6,86 (dd, J = 8,79 y 2,20 Hz, 1H), 6,76-6,71 (m, 1H), 6,67 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,99 (c, J = 7,32 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 0,85 (t, J = 7,32 Hz, 3H).

Etapa 6:

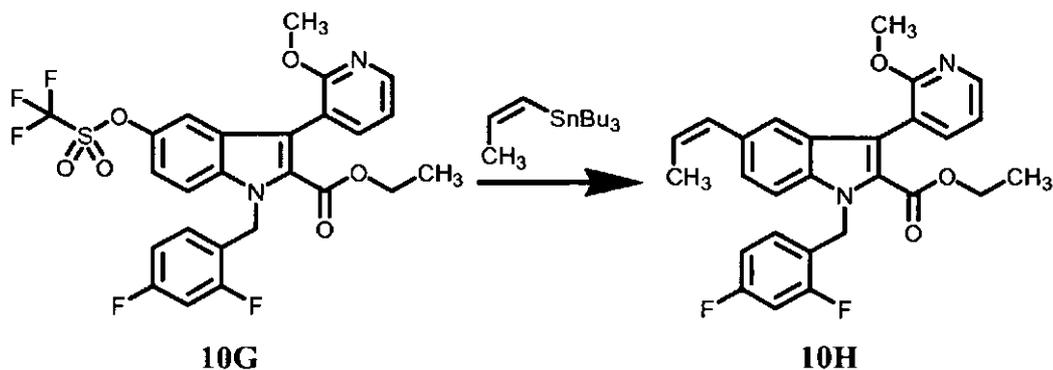


20

- Una solución de éster etílico del ácido 1-(2,4-difluoro-bencil)-5-hidroxi-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico **10F** (2,0 g; 4,56 mmol) en 20 ml de diclorometano seco se enfrió con hielo y se trató con piridina (4 ml) y anhídrido trifílico (2,1 equiv., 1,61 ml, d 1,677). La mezcla se dejó en agitación durante 10 minutos y se trató con una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó en agitación durante 2 horas. El análisis por TLC (acetato de etilo al 10 % en hexanos) no mostró ningún material de partida más restante y la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (columna Biotage 40-M; gradiente: acetato de etilo del 0 al 20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto **10G** (2,50 g; 96 %) en forma de un aceite incoloro. EM encontrado para C₂₅H₁₉F₅N₂O₆S: 571,12 (M+H)⁺.

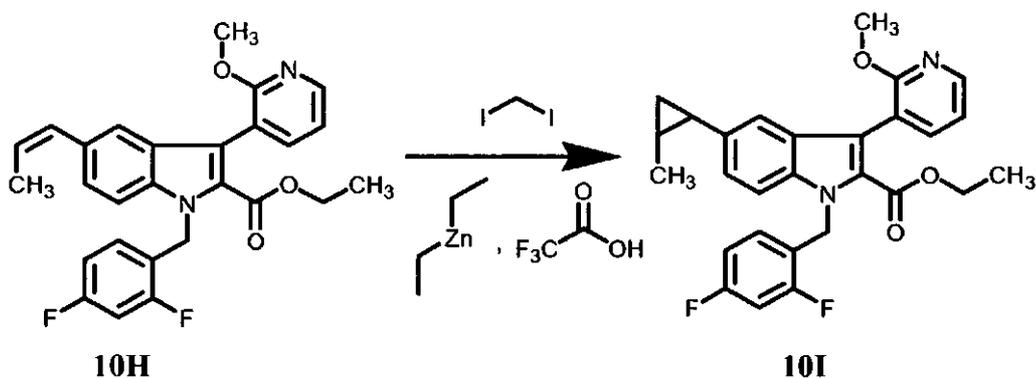
30

Etapa 7:



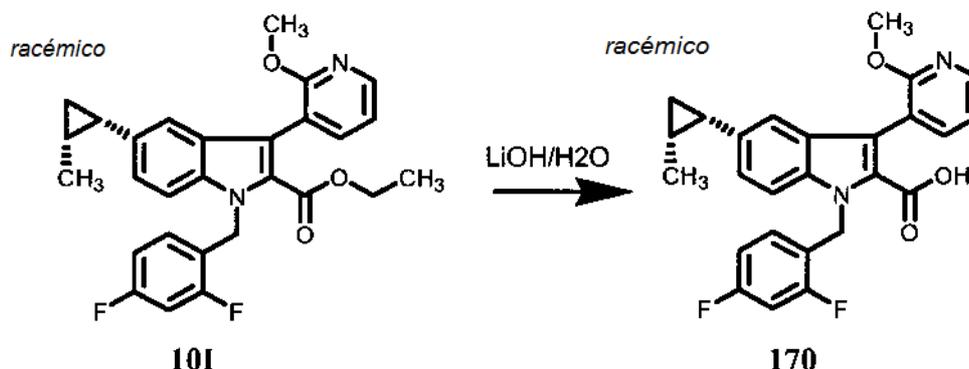
- 5 Una solución de éster etílico del ácido 1-(2,4-difluoro-bencil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-trifluorometanosulfoniloxi-1H-indolo-2-carboxílico **10G** (650 mg; 1,13 mmol) en 10 ml de THF se trató con cloruro de litio (7,0 equiv., 336 mg) y estano de (Z)-1-propeniltributilo (1,5 equiv., 0,51 ml, d 1,1). La mezcla se desgasificó (vacío/enjuague con nitrógeno) y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (10 % mol, 130 mg). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante una noche. Los análisis por TLC (acetato de etilo al 10 % en hexanos) y EM mostraron la conversión completa
- 10 del material de partida. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (80 ml) y se lavó sucesivamente con agua (10 ml), hidróxido de amonio acuoso al 10 % (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo resultante se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (columna Biotage 25-M; gradiente: 80 ml de hexanos después acetato de etilo del 0 al 25 % en hexanos) para proporcionar el compuesto **10H** (400 mg; 77 %) en forma de un aceite incoloro. EM encontrado para C₂₇H₂₄F₂N₂O₃: 463,30 (M+H)⁺.
- 15

Etapa 8:



- 20 A una solución en agitación vigorosa de dietilzinc (10,0 equiv., 3,9 ml de una sol. 1 M en heptano) en 2 ml de diclorometano seco a 0 °C (baño de hielo-agua) se le añadió gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (10,0 equiv., 0,299 ml, d 1,480) en 0,5 ml de diclorometano. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 10 minutos, después de lo cual se añadió gota a gota una solución de diyodometano (10,0 equiv., 0,31 ml, d 3,325) en 0,5 ml de diclorometano. La mezcla se dejó en agitación durante 10 minutos seguido de la adición de una solución de éster etílico del ácido 1-(2,4-difluoro-bencil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-prop-Z-enil-1H-indolo-2-carboxílico **10H** (180 mg; 0,389 mmol) en 1 ml de diclorometano seco. La reacción se dejó en agitación a 0 °C y se supervisó por análisis TLC y EM (NOTA: El Fr del material de partida y del producto son iguales en sistemas de disolventes diferentes). Después de
- 25 4 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato sódico ac. saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con HCl ac. 1 M (10 ml), bicarbonato sódico ac. saturado (10 ml), y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (columna Biotage 12-S, gradiente: acetato de etilo del 0 al 20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto **10I** en forma de un aceite incoloro. E.M. encontrado para C₂₈H₂₆F₂N₂O₃: 477,26 (M+H)⁺.
- 30
- 35

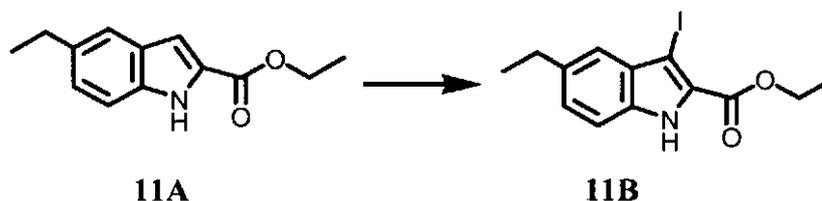
Etapa 9:



5 Una solución de éster etílico del ácido
 1-(2,4-difluoro-bencil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-(2-cis-metil-ciclopropil)-1H-indolo-2-carboxílico **101** (230 mg; 0,482
 mmol) en 10 ml de una mezcla 5:1:1 de THF/agua/metanol se trató con hidróxido de litio monohidrato (5,0 equiv., 101
 mg). La mezcla se calentó a 50 °C durante 5 horas. El análisis TLC (acetato de etilo al 20 % en hexanos) mostró la
 10 consumición completa del material de partida. La mezcla se diluyó con HCl ac. 1 M (40 ml) y el producto se recogió en
 diclorometano (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se
 concentraron para proporcionar el compuesto **170** (205 mg; rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color
 blanco.

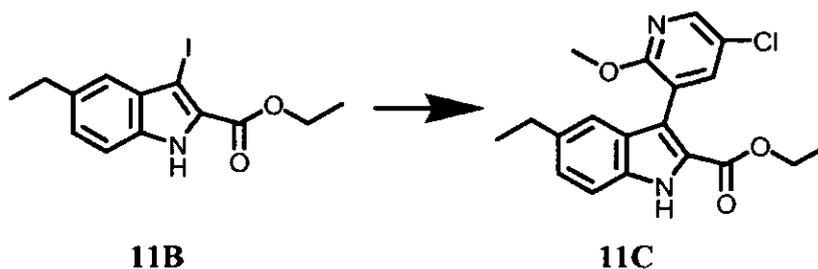
Ejemplo 11 (ilustrativo)Preparación del Compuesto **169**

Etapa 1:



20

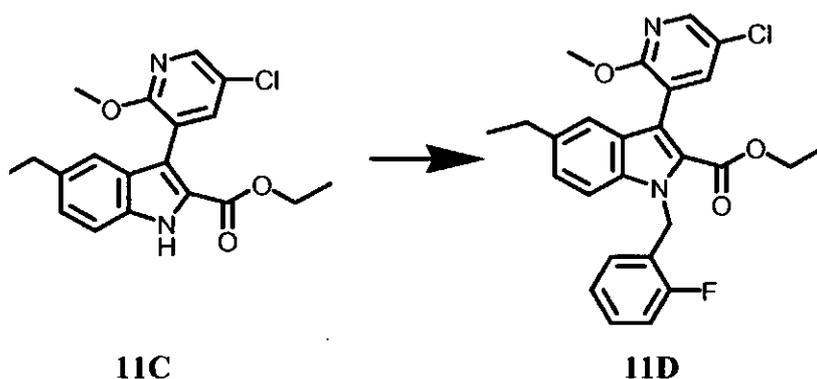
Los materiales de partida **11A** (15,0 g, 69,04 mmol) y THF (100 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de
 1000 ml. La solución resultante se enfrió con un baño de agua. A esta solución en agitación, se le añadió lentamente
 NIS (15,30 g, 68,80 mmol). La solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 horas antes
 25 de añadir 700 ml de agua. La mezcla resultante se continuó agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos y
 después se filtró. La torta se lavó con agua (2 x 40 ml), se secó con aire y después al vacío doméstico para
 proporcionar el compuesto **11B** en forma de un sólido de color blanquecino (23,0 g, 97 %). EM encontrado para 344,2
 para $C_{13}H_{14}INO_2 + H^+$.

30 **Etapa 2:**

35 Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con **11B** (3,60 g, 10,49 mmol), ácido 5-cloro-2-metoxipiridin-3-
 borónico (2,0 g, 10,67 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1)
 (0,87 g, 1,06 mmol) y DME (50 ml). A la solución en agitación, se le añadió mediante una jeringa una solución de

carbonato sódico (10 ml de 1,5 M, 15,0 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 6 antes de enfriarse a temperatura ambiente. Después de concentración, el residuo resultante se recogió con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (100 ml), y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó usando cromatografía Combiflash sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 0-10 % en hexanos como disolvente para proporcionar el producto **11C** en forma de un sólido de color blanco (2,4 g, 64 %). E.M. encontrado para $C_{19}H_{19}ClN_2O_3$: 359,2 (M+H)⁺.

Etapa 3:

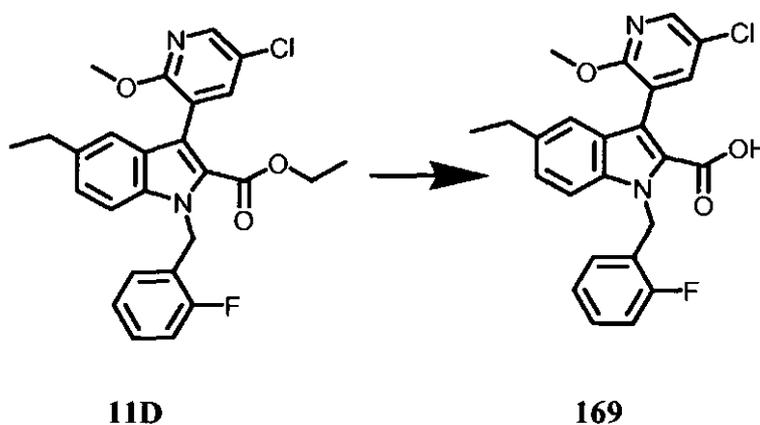


10

Una suspensión de **11C** (280 mg, 0,78 mmol), cloruro de 2-fluorobencilo (300 mg, 2,07 mmol), carbonato de cesio (400 mg, 1,23 mmol) y DMF (3 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 19 horas, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía Combiflash sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 0-5 % en hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto **11D** en forma de un gel (318 mg, 87 %).

15

Etapa 4:

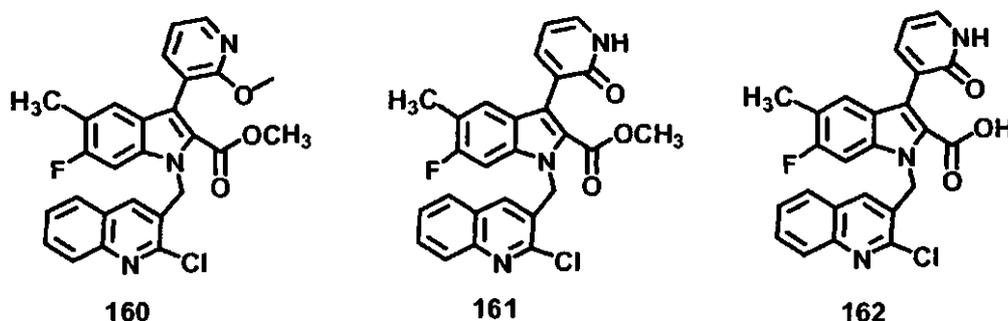


20

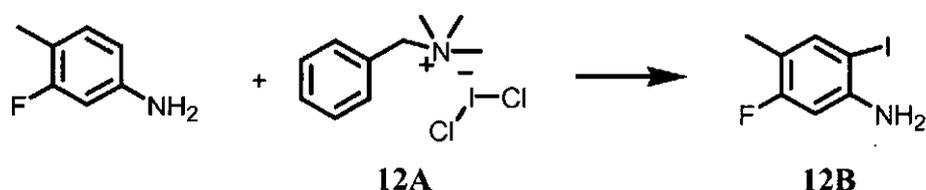
A la mezcla en agitación de **11D** (318 mg, 0,68 mmol) en THF (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió una solución de hidróxido de litio (2,0 ml de 1 M, 2,0 mmol). La solución resultante se mantuvo a reflujo durante 5 días antes de enfriarse a temperatura ambiente. Después de concentración al vacío, el residuo resultante se disolvió en metanol (5 ml), se neutralizó con una solución acuosa 1,0 M de HCl (2,0 ml, 2,0 mmol) y después se concentró de nuevo. El residuo resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron y se secaron al vacío doméstico para proporcionar el compuesto **169** en forma de un sólido de color blanco (280 mg, 94 %). E.M. encontrado para $C_{24}H_{20}ClFN_2O_3$: 439,2 (M+H)⁺.

25

30

Ejemplo 12Preparación de los Compuestos **160**, **161** y **162**

5

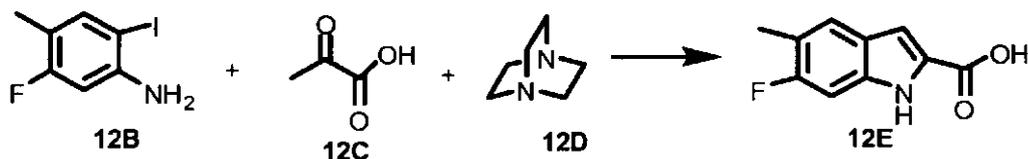
Etapa 1 - Síntesis del Compuesto 12B

10

Se cargaron 3-fluoro-4-metil-anilina (94,5 g, 755 mmol), diclorometano (3 l) y metanol (1 l) en un matraz de tres bocas y 5000 ml equipado con un agitador mecánico. La solución resultante se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo-agua y a la solución fría se le añadió polvo de carbonato cálcico (151 g, 1509 mmol), seguido de sal yodato **12A** (275 g, 790 mmol). La suspensión resultante se mantuvo a ~0 °C durante 2 horas, después se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 15 horas más. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (1 l), se lavó secuencialmente con agua (500 ml), una solución saturada de carbonato sódico (500 ml) y agua (500 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo oleoso de color pardo resultante se secó al vacío doméstico para proporcionar el compuesto **12B** (179 g, rendimiento del 95 %, pureza >90 % según RMN) que se usó sin purificación adicional.

15

20

Etapa 2 - Síntesis del Compuesto 12E

25

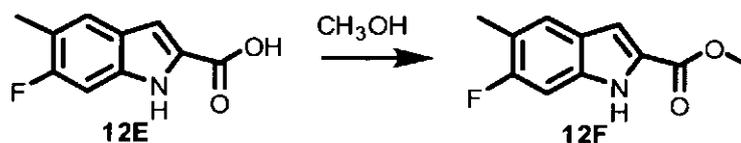
El Compuesto **12B** (74,66 g, 279 mmol) y el compuesto diamina **12D** (101,32 g, 903 mmol) en DMF (300 ml) se cargaron en un matraz de tres bocas de 1000 ml. La solución resultante se puso en un baño de agua a temperatura ambiente y se añadió ácido pirúvico (**12C**, 62,7 ml, 902 mmol) a la solución en agitación. La solución resultante se desgasificó, después se añadió diacetato de paladio (3,5 g, 15,6 mmol) y la mezcla de reacción resultante se desgasificó de nuevo, después se calentó a ~105 °C y se dejó en agitación a esta temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se repartió entre acetato de etilo (1000 ml) y agua (600 ml). La fase acuosa se reservó y la fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 200 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se recrystalizó en acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto **12E** en forma de un sólido de color pardo (28,2 g). La fase acuosa se acidificó a pH = 3 usando HCl conc. y la solución ácida resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron al vacío y el residuo resultante se trituró usando acetato de etilo/hexanos para proporcionar una cantidad adicional del compuesto **12E** en forma de un sólido de color pardo (18,0 g). El rendimiento en bruto combinado fue 80 % (pureza >80 %).

30

35

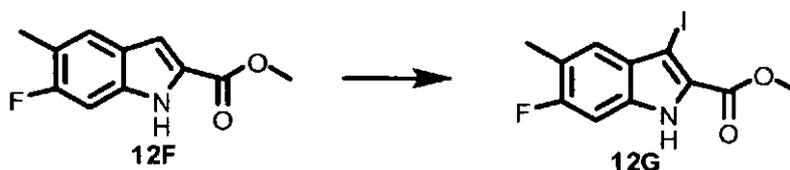
40

Etapa 3 - Síntesis del Compuesto 12F



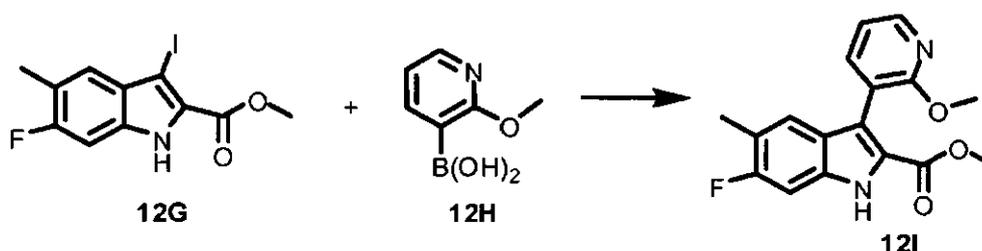
- 5 Una solución del compuesto **12E** (26,52 g, 137 mmol) en metanol (400 ml) se puso en un baño de agua a temperatura ambiente. A la solución se le añadió lentamente cloruro de tionilo (30 ml) y la reacción resultante se dejó en agitación, mantenida a temperatura ambiente durante dos días, después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (300 ml), se lavó secuencialmente con salmuera (200 ml), solución saturada de carbonato sódico (100 ml) y agua (200 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante
- 10 se secó al vacío doméstico para proporcionar el compuesto **12F** en forma de un sólido de color ardo (18,6 g, 65 %).

Etapa 4 - Síntesis del Compuesto 12G



- 15 Una solución del compuesto **12F** (35,0 g, 169 mmol) en THF (200 ml) se puso en un baño de agua a temperatura ambiente. A la solución se le añadió lentamente *N*-yodosuccinimida (38,0 g, 169 mmol) y la reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después, se añadió agua (1500 ml) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, después se filtró. El sólido
- 20 recogido se lavó con agua (2 x 200 ml) y se secó al vacío doméstico para proporcionar el compuesto **12G** en forma de un sólido de color gris (51,5 g, 91 %). EM = 334 (M + H).

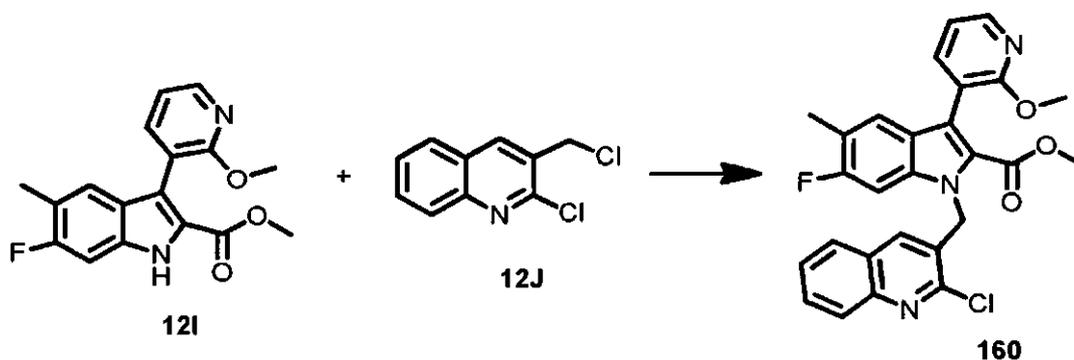
Etapa 5 - Síntesis del Compuesto 12I



- 25 Una suspensión del compuesto **12G** (25,0 g, 75 mmol), el compuesto **12H** (16,0 g, 104,6 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (6,0 g, 7,34 mmol) en THF se calentó a reflujo y se dejó en agitación a esta temperatura durante 4 horas. Después, las mezcla de reacción se enfriaron a temperatura
- 30 ambiente y se concentraron al vacío. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y la solución resultante se lavó con agua (2 x 200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se cristalizó en acetato de etilo para proporcionar el compuesto **12I** (14,76 g, 63 %) en forma de un sólido de color pardo claro. EM = 315 (M + H).

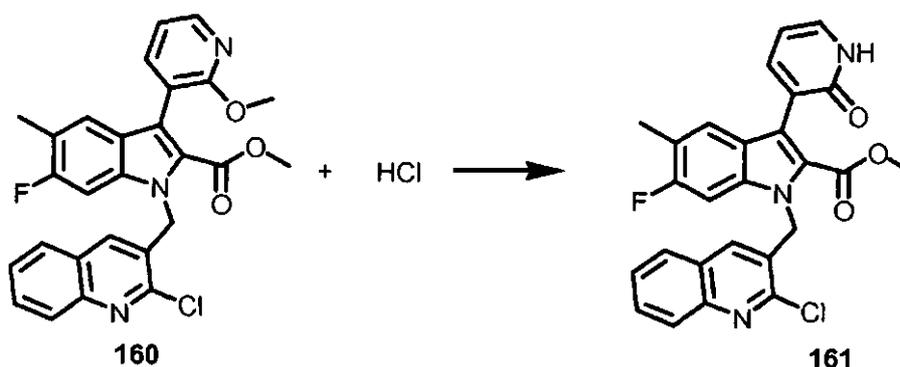
35

Etapa 6 - Síntesis del Compuesto 160



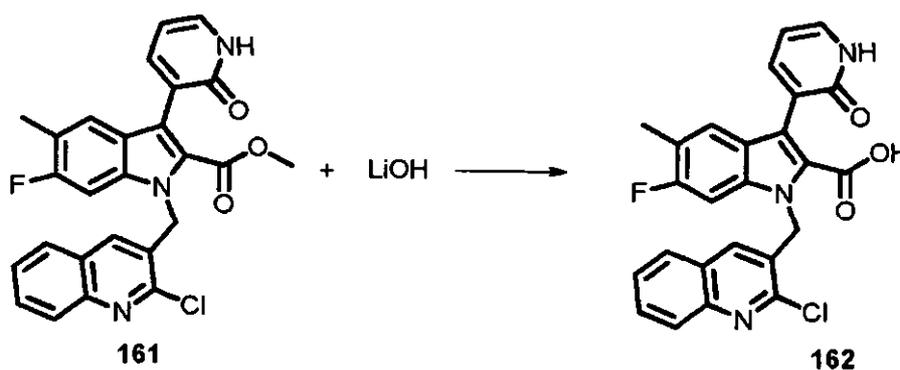
- 5 Una suspensión del compuesto **12I** (3,0 g, 9,54 mmol), el compuesto **12J** (Maybridge, 2,6 g, 12,26 mmol) y carbonato de cesio (7,0 g, 21,58 mmol) en DMF se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. Después, se añadió acetato de etilo (300 ml) a la mezcla de reacción y la solución resultante se lavó con agua (3 x 200 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía Combiflash con acetato de etilo al 0-30 % en hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto
- 10 **160** en forma de un sólido de color blanco (3,6 g, 77 %). EM = 490 (M + H).

Etapa 7 - Síntesis del Compuesto 161



- 15 Un recipiente de presión de 350 ml se cargó con una solución del compuesto **160** (940 mg, 1,92 mmol) en HCl en dioxano (4,0 M, 50 ml, 200 mmol) y la reacción resultante se calentó a 90 °C y se dejó en agitación a esta temperatura durante 6 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se cristalizó en metanol para proporcionar el compuesto **161** en forma de un sólido de color blanco (510 mg,
- 20 56 %). EM = 476 (M + H).

Etapa 8 - Síntesis del Compuesto 162



25

Una solución del compuesto **161** (510 mg, 1,07 mmol), hidróxido de litio acuoso (4,0 ml, 1,0 M, 4,0 mmol) y THF (10 ml) se calentó a reflujo y se dejó en agitación a esta temperatura durante aproximadamente 15 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con metanol (10 ml) y la solución resultante se neutralizó usando HCl 1,0 M (4,0 ml, 4,0 mmol), después se concentró al vacío. El residuo sólido resultante se lavó secuencialmente con agua (3 x 10 ml), metanol (20 ml) y acetato de etilo (30 ml), después se secó al vacío para proporcionar el compuesto **162** en forma de un polvo de color blanco (450 mg, 91 %). EM = 462 (M + H).

Etapa 9 - Preparación de la Sal Sódica del Compuesto **103**

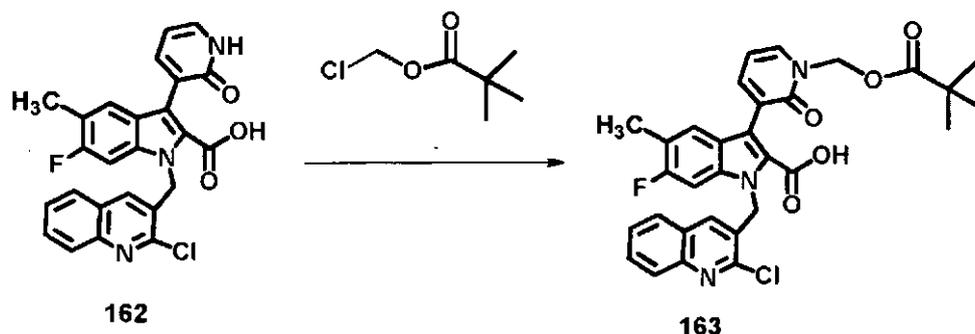
El Compuesto **162** (1,055 g, 2,28 mmol) se diluyó con metanol (150 ml) y a la suspensión resultante se le añadió lentamente hidróxido sódico acuoso (0,5 M, 4,7 ml, 2,35 mmol) con agitación. La reacción resultante se dejó en agitación durante 10 minutos y después se concentró al vacío para proporcionar la sal sódica del compuesto **162**. EM = 485 (M+Na)

Etapa 10 - Preparación de la sal Colina del Compuesto **103**

El Compuesto **162** (0,5 g, 1,08 mmol) se disolvió en isopropanol (10 ml) y a la solución resultante se le añadió hidróxido de colina (20 % en peso en agua, 0,7 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a aproximadamente 65 °C, después se añadió agua (0,5 ml). Después, la mezcla de reacción se filtró en caliente y los sólidos recogidos se lavaron con isopropanol. El filtrado se dejó enfriar a temperatura ambiente por sí mismo durante un periodo de una hora (tiempo durante el cual, la mayor parte de disolvente se evaporó), y después se enfrió en un baño de hielo durante aproximadamente 2 horas. Después, la solución resultante se filtró y el sólido recogido se secó durante una noche en un horno de vacío para proporcionar la sal colina del compuesto **162** (0,53 g, rendimiento del 88 %).

Ejemplo 13 (ilustrativo)

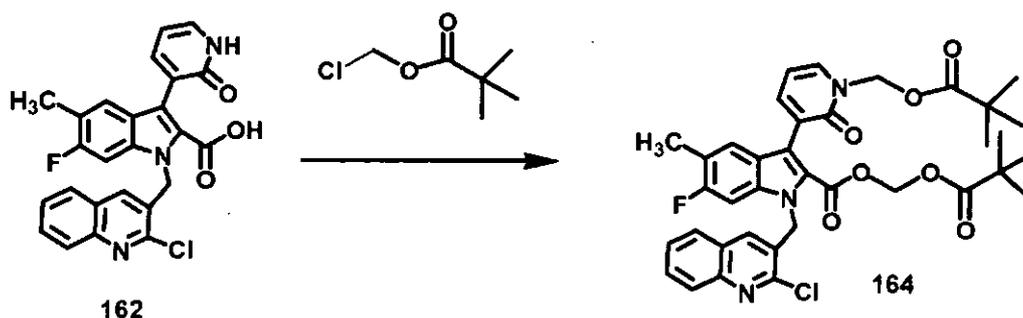
Preparación del Compuesto **163**



La mezcla del compuesto **162** (100 mg, 0,217 mmol), pivolato de clorometilo (30 mg, 0,199 mmol), carbonato de cesio (100 mg, 0,308 mmol) y DMF (3 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 6 h, se añadió acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se lavó con agua (3 x 40 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía Combiflash, usando metanol al 0-5 % en diclorometano como eluyente, para proporcionar el compuesto **163** en forma de un gel de color blanco (33 mg, 29 %). EM = 576 (M + H).

Ejemplo 14 (ilustrativo)

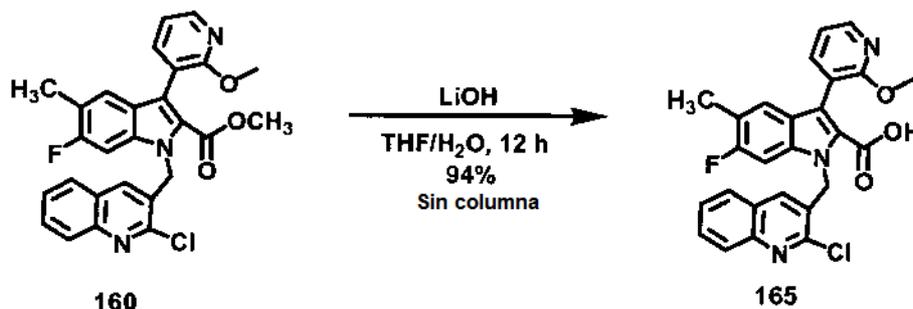
Preparación del Compuesto **164**



La mezcla de **162** (70 mg, 0,152 mmol), pivolato de clorometilo (70 mg, 0,465 mmol), carbonato de cesio (150 mg, 0,462 mmol) y DMF (3 ml), se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Después, se añadió acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se lavó con agua (3 x 40 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía Combiflash, usando acetato de etilo al 30 % en hexanos como eluyente, para proporcionar **164** en forma de un sólido de color blanco (26 mg, 25 %). EM = 690 (M + H).

Ejemplo 15 (ilustrativo)

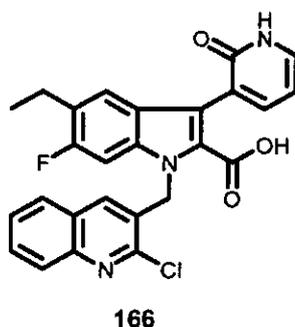
Preparación del Compuesto **165**



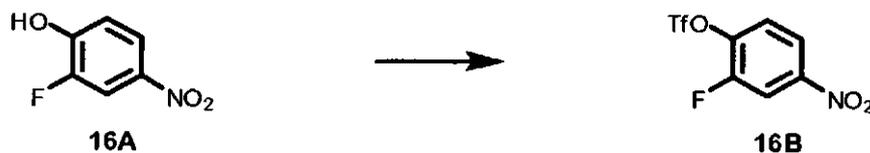
Una mezcla de **160** (275 mg, 0,56 mmol), hidróxido de litio acuoso (3,0 ml, 1,0 M, 3,0 mmol) y THF (4 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se concentró al vacío. El residuo resultante se mezcló con metanol (5 ml), se neutralizó con HCl 1,0 M (3,0 ml, 3,0 mmol) y se concentró de nuevo. El sólido resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar **165** en forma de un sólido de color naranja (250 mg, 94 %). EM = 476 (M + H).

Ejemplo 16

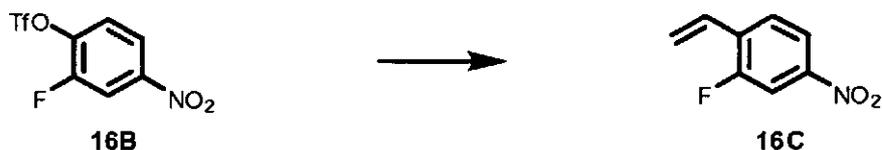
Preparación del Compuesto **166**



25 **Etapas 1:**



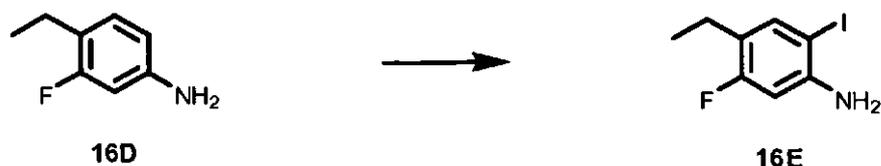
Una solución de 2-fluoro-4-nitro-fenol (**16A**) (2,53 g; 16,1 mmol) en 60 ml de diclorometano seco y 5 ml de THF seco se enfrió con hielo y se trató con piridina (10 ml) y anhídrido triflico (1,1 equiv., 5,0 g, d 1,677). La mezcla se dejó en agitación durante 10 minutos y se trató con una cantidad catalítica de 4-dimetilamino piridina (punta de una espátula). El baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó en agitación durante 1 hora. El análisis TLC (acetato de etilo al 10 % en hexanos) no mostró ningún material de partida más restante y la mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con bicarbonato sódico ac. saturado (80 ml) y salmuera (80 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice (columna Biotage 40-M; gradiente: acetato de etilo del 0 al 10 % en hexanos) para proporcionar el compuesto **16B** (4,0 g; 87 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2:

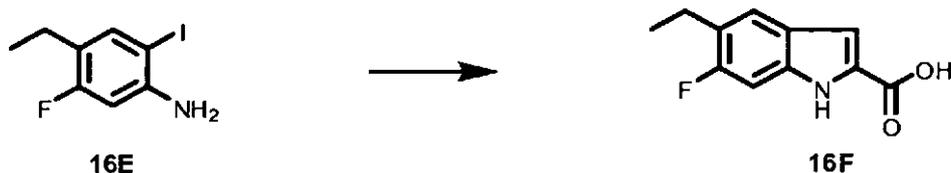
5 Una solución de 2-fluoro-4-nitro-fenilo éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (**16B**) (13,2 g; 45,64 mmol) en 225 ml de THF se trató con cloruro de litio (7,0 equiv., 13,5 g) y tributil(vinil)estaño (2,0 equiv., 26,6 ml, d 1,085). La mezcla se desgasificó (vacío/enjuague con nitrógeno) y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio se añadió (10 % mol, , 26 g). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. El análisis TLC (acetato de etilo al 5 % en hexanos) mostró la consumición completa del material de partida. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con 1:1 de éter/acetato de etilo (900 ml). La fase orgánica se lavó con hidróxido de amonio acuoso al 10 % (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó en una columna Biotage 40-S (gradiente: acetato de etilo del 0 al 4 % en hexanos) para proporcionar el compuesto **16C** (7,6 g; 99 %) en forma de un aceite ligeramente amarillo que contiene algunas impurezas de estano (aprox. 1,4 g)

Etapa 3:

20 Una solución de 2-fluoro-4-nitro-1-vinil-benceno (**16C**) (42,65 mmol) en 140 ml de metanol se trató con una cantidad catalítica de paladio al 10 % sobre carbono (aprox. 1,0 g). La mezcla se hidrogenó a 0,24 MPa (35 psi) durante 2 horas. El análisis TLC (acetato de etilo al 10 % en hexanos) mostró la consumición completa del material de partida. La mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml) y se filtró a través de un lecho corto de celite. Los sólidos se lavaron con diclorometano (100 ml). El filtrado, que contenía el producto **16D**, se usó directamente en la siguiente etapa.

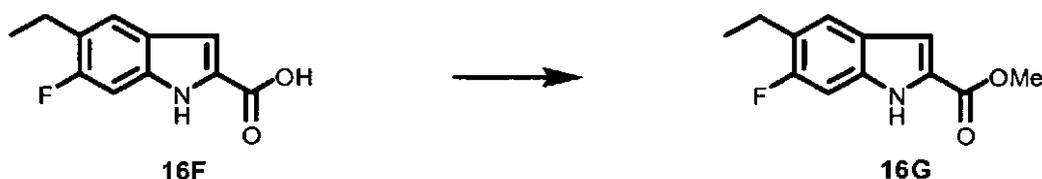
Etapa 4:

30 Una solución de 4-etil-3-fluoro-fenilamina (**16D**) (la solución de filtrado de la etapa anterior) se trató con dicloroyodato de benciltrimetilamonio (1,1 equiv., 16,3 g) y carbonato cálcico (2,0 equiv., 8,53 g). La suspensión se dejó en agitación a temp. ambiente durante 1 hora. El análisis TLC (acetato de etilo al 10 % en hexanos) mostró la consumición completa del material de partida. Los sólidos se retiraron por filtración (Whatman N° 1) y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo resultante se repartió entre 800 ml de 1:1 de éter/acetato de etilo e hidrogenosulfato sódico acuoso al 5 % (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía en una columna Biotage 65-M (gradiente: éter del 0 al 10 % en hexanos) para proporcionar el compuesto **16E** (8,5 g; 76 %) en forma de un aceite de color amarillo que contenía algunas impurezas de estano de una etapa anterior.

Etapa 5:

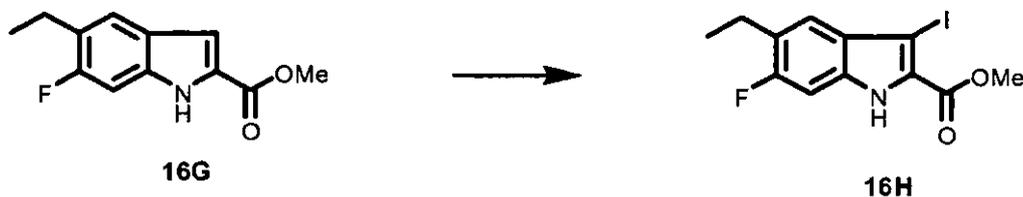
Una solución de 4-etil-5-fluoro-2-yodo-fenilamina (**16E**) (7,29 g; 27,50 mmol) en 60 ml de DMF seca se trató con ácido pirúvico (3,0 equiv., 7,26 g, d 1,267) y DABCO (3,0 equiv., 9,24 g). La mezcla se desgasificó (vacío/enjuague con nitrógeno) y se añadió acetato de paladio (II) (0,05 equiv., 308 mg). La solución resultante se calentó a 105 °C durante 3 horas. Los volátiles se retiraron en un evaporador rotatorio (bomba de alto vacío) y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (4 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio para proporcionar el producto en bruto **16F** en forma de un aceite de color pardo oscuro. No se realizó purificación adicional.

Etapa 6:



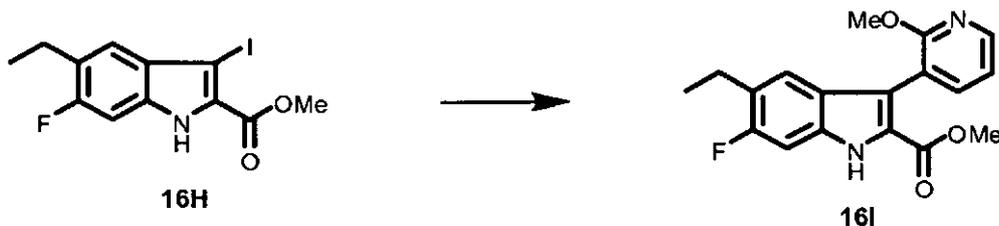
A una solución enfriada con hielo de ácido 5-etil-6-fluoro-1H-indolo-2-carboxílico (**16F**) (27,5 mmol) en 300 ml de 2:1 de tolueno/metanol se le añadió lentamente una solución de TMS-diazometano en éter (2,0 equiv., 27,5 ml de 2,0 M). Después de que se completara la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora. La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo. La mezcla se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó en una columna Biotage 65-M (gradiente: diclorometano del 10 al 50 % en hexanos) para proporcionar el compuesto **16G** (3,0 g; 50 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 7:



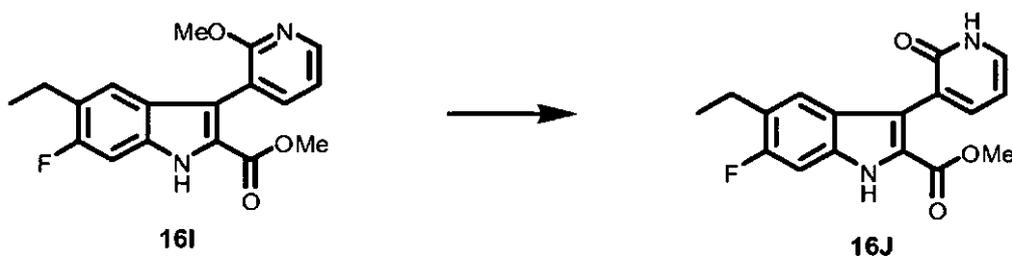
Una solución de éster metílico del ácido 5-etil-6-fluoro-1H-indolo-2-carboxílico (**16G**) (2,6 g; 11,75 mmol) en 60 ml de 1:1 de THF-cloroformo se enfrió con hielo y se trató con *N*-yodosuccinimida (1,15 equiv., 3,04 g). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó en agitación durante 2 horas. El análisis TLC (acetato de etilo al 20 % en hexanos) mostró la consumición casi completa del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con bicarbonato sódico ac. saturado (2 x 60 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto **16H** (4,0 g; 99 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo que se usó sin purificación adicional.

Etapa 8:



Se añadió ácido 2-metoxipiridin-3-borónico (1,5 equiv., 2,69 g) a una solución de éster metílico del ácido 5-etil-6-fluoro-3-yodo-1H-indolo-2-carboxílico (**16H**) (11,75 mmol) en 120 ml de 1,2-dimetoxietano. La mezcla se desgasificó (vacío/enjuague con argón), se añadió un catalizador de paladio (10 % mol, 960 mg de PdCl₂(dppf)₂) y la solución de color naranja resultante se dejó en agitación durante 10 minutos a temp. ambiente. Una solución de carbonato potásico (4,0 equiv., 23,5 ml de sol. acuosa 2 M) se añadió, y la mezcla de color pardo resultante se dejó en

agitación a 85 °C durante 2 h, momento en el que el análisis TLC (acetato de etilo al 20 % en hexanos) mostró la consumición casi completa del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temp. ambiente y se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con bicarbonato sódico ac. saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. El producto en bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó en una columna Biotage 65-M (gradiente: acetato de etilo del 0 al 15 % en 1:1 de hexanos-diclorometano) para proporcionar el compuesto **16I** (3,3 g; 86 %) en forma de un sólido de color blanco.

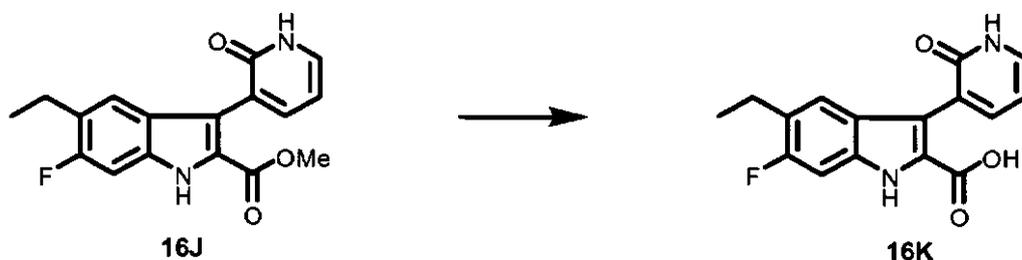
Etapa 9:

10

El éster metílico del ácido 5-etil-6-fluoro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico (**16I**) (3,3 g; 10,05 mmol) se disolvió parcialmente en 10 ml de metanol, seguido de la adición de 40 ml de una solución 4 M de HCl en dioxano. La solución resultante se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 85 °C durante 3 horas. El análisis TLC (acetona al 40 % en 1:1 de DCM-hexanos) mostró una conversión de aprox. 40 %. Todos los volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se redisolvió una sol. 4 M de HCl en dioxano (40 ml). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente (90 °C) durante 3 horas. El análisis TLC mostró que quedaba algo de material de partida. Todos los volátiles se retiraron de nuevo al vacío y el residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice. La purificación en una columna Biotage 40-M (gradiente: acetona del 20 al 60 % en 1:1 de DCM-hexanos) dio el producto **16J** (2,0 g; 63 %) en forma de un sólido de color amarillo.

15

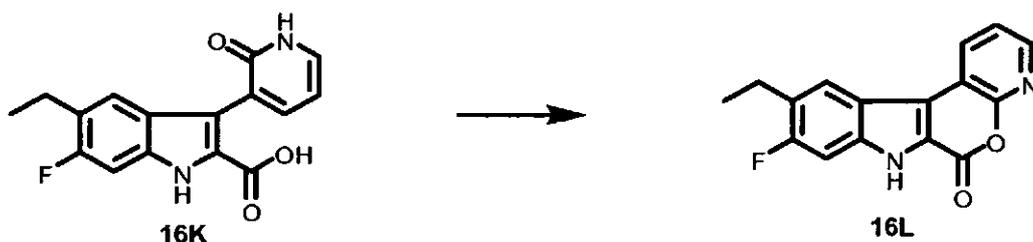
20

Etapa 10:

25

Una solución de éster metílico del ácido 5-etil-6-fluoro-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico (**16J**) (1,9 g; 6,04 mmol) en 100 ml de 6:1:1 de THF/agua/metanol se trató con hidróxido de litio monohidrato (2,5 equiv., 634 mg). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 50 °C y se supervisó por TLC (acetona al 50 % en 1:1 de DCM-hexanos). Todos los materiales de partida se habían consumido después de 3 h (el producto precipitó en la mezcla de reacción). La mezcla se trató con HCl acuoso 1 M (100 ml) y el producto **16K** (1,80 g; 99 %) se recuperó por filtración (Whatman N° 1) en forma de un sólido de color blanco.

30

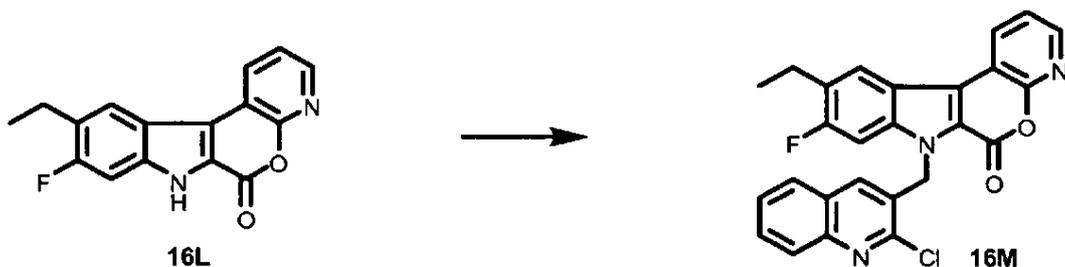
Etapa 11:

35

El ácido 5-etil-6-fluoro-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico (**6K**) (500 mg; 1,665 mmol) se suspendió en DMF seca (40 ml) y se trató con EDCI (2,0 equiv., 638 mg) y trietilamina (10,0 equiv., 2,33 ml, d 0,72). La

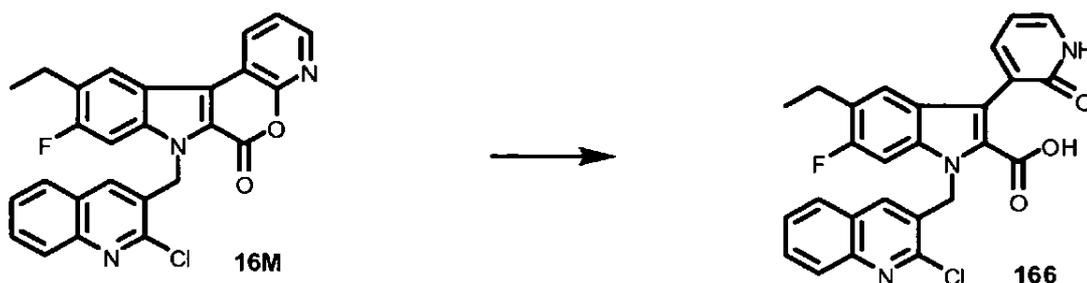
mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se trató con metanol (10 ml) para preparar una suspensión homogénea. El producto se recuperó por filtración (Whatman N° 1) y se lavó con metanol (2 x 5 ml). Así, el producto **16L** (282 mg; 60 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

5

Etapas 12:

La lactona **16L** (40 mg, 0,141 mmol) se suspendió en 2 ml de DMF seca y se trató con 2-cloro-3-clorometil-quinolina (1,2 equiv., 36 mg) y carbonato de cesio (2,0 equiv., 92 mg). Se añadió una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio (punta de una espátula) y la mezcla se dejó en agitación a temp. ambiente. El análisis TLC (acetato de etilo al 30 % en hexanos) mostró la consumición completa del material de partida después de 1 hora. La mezcla se diluyó con 50 ml de 4:1 de DCM-THF y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto **16M** (65 mg, 99 %) que se usó sin purificación adicional.

10

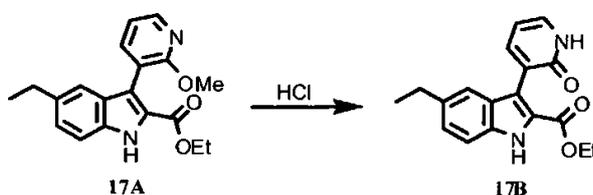
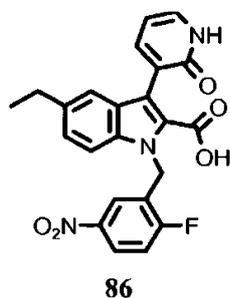
15 **Etapas 13**

La lactona **16M** (100 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1 ml). Se añadió hidróxido de litio hidrato (10 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para proporcionar la sal de litio de **166**.

20

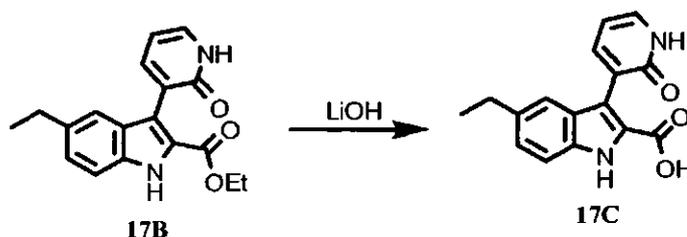
Ejemplo 17Preparación del Compuesto **86**

25

Etapas 1:

Al compuesto **17A** (12,00 g, 24,7 mmol) en un tubo de paredes gruesas (ChemGlass) se le añadió cloruro de hidrógeno en p-dioxano (4 M, 150 ml). El tubo se cerró herméticamente con una válvula de paso de Teflon y se puso en un baño de aceite a 90 °C durante 3,5 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un matraz y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **17B** (14,0 g, cuant.), que se usó sin purificación adicional. EM encontrado para C₁₈H₁₈N₂O₃: 311,2 (M+H)⁺.

Etapa 2:



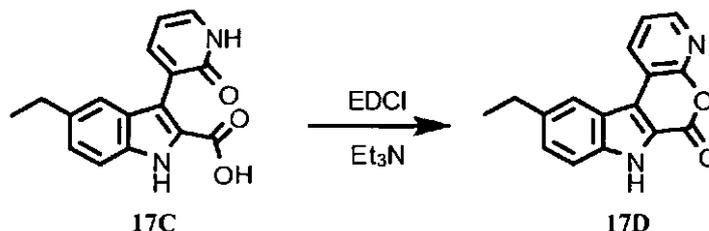
10

El producto en bruto **17B** de la Etapa 1 se disolvió en THF (200 ml) y a esta solución se le añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (4,6 g, mmol en 200 ml de agua). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó a pH ~ 2 usando una solución acuosa 1 N de HCl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La solución orgánica combinada se lavó con agua (500 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto **17C** (11,1 g, cuant.) se usó sin purificación adicional. EM encontrado para C₁₆H₁₄N₂O₃: 283,0 (M+H)⁺.

15

Etapa 3:

20

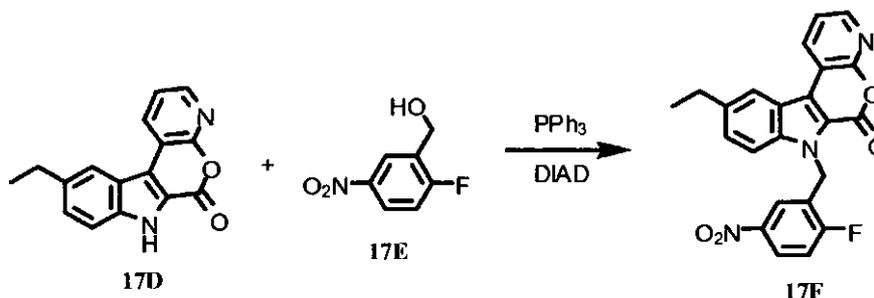


A una solución de **17C** (6,94 g, 24,6 mmol) en DMF (300 ml) a temperatura ambiente se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (10,0 g, 52,2 mmol) y Et₃N (10,5 ml, 75,4 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 horas. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (600 ml) y se lavó con agua (600 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). La solución orgánica combinada se lavó con agua (2 x 1,5 l), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para producir el producto en bruto **17D** (6,10 g, 94 %). EM encontrado para C₁₆H₁₂N₂O₂: 265,0 (M+H)⁺.

25

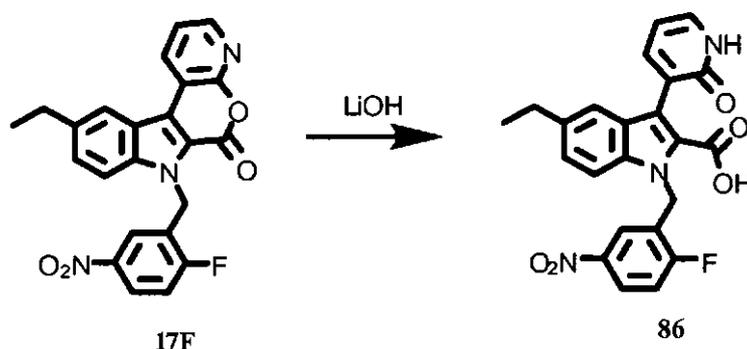
Etapa 4:

30



A una solución del compuesto **17D** (600 mg, 2,27 mmol), trifetilfosfina (1,19 g, 4,54 mmol) y 2-fluoro-5-nitrobenzyl alcohol (**17E**) en THF anhidro (50 ml), a temperatura ambiente, se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (0,88 ml, 4,54 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto **17F** (1,61 g, cuant.), que contenía algo de óxido de trifetilfosfina. EM encontrado para C₂₃H₁₆FN₃O₄: 418,0 (M+H)⁺.

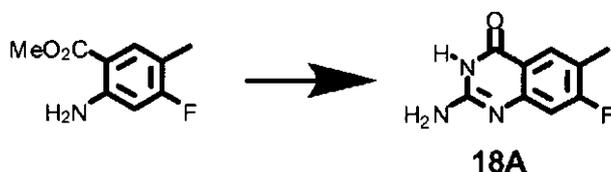
35

Etapa 5:

- 5 El compuesto **17F** (400 mg, 0,958 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) a temperatura ambiente y a esta solución se le añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (50 mg, 1,19 mmol en 50 ml de agua). Después de agitar durante 4 horas, la mezcla se acidificó a pH ~2 usando una solución acuosa 1 N de HCl, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). La solución orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC de fase inversa en una Waters Sunfire C₁₈ (10 μM, 50 x 250 mm) usando acetonitrilo al 20-100 %/agua como eluyente para proporcionar el compuesto **86** (190 mg, 46 %). EM encontrado para C₂₃H₁₈FN₃O₅: 436,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

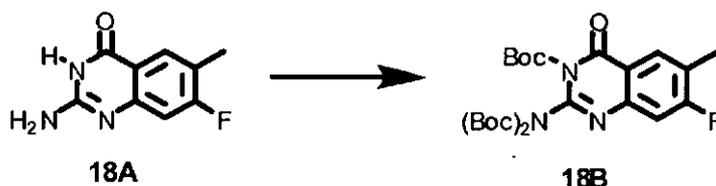
- 15 Preparación del Compuesto Intermedio **18C**

Etapa A - Síntesis del Compuesto 18A

- 20 Una mezcla sólida de 2-amino-4-fluoro-5-metilbenzoato de metilo (2,66 g, 14,5 mmol), clorhidrato de cloroformamidinio (2,6 g, 22,6 mmol) y metilsulfona (8,5 g, 90,3 mmol) se calentó a 150-160 °C en un baño de aceite con agitación vigorosa. Se volvió transparente después de aproximadamente 10 minutos. El calentamiento continuó durante un total de 2 horas. Cuando se enfrió a temperatura ambiente, se volvió sólido. El material se recogió con agua (200 ml), se basificó con hidróxido de amonio comercial. Después de agitar durante 1 hora, el sólido se recogió a través de filtración. Se lavó con agua (20 ml) se secó al vacío para proporcionar el producto en bruto **18A** (2,93 g, cuant.). EM encontrado para C₉H₈FN₃O: 194,2 (M+H)⁺.

Etapa B - Síntesis del Compuesto 18B

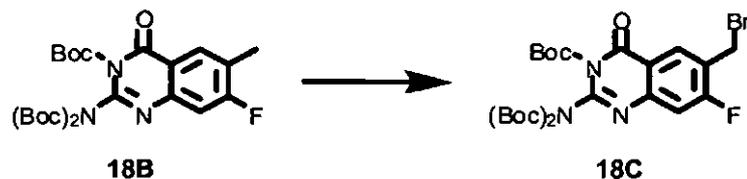
30



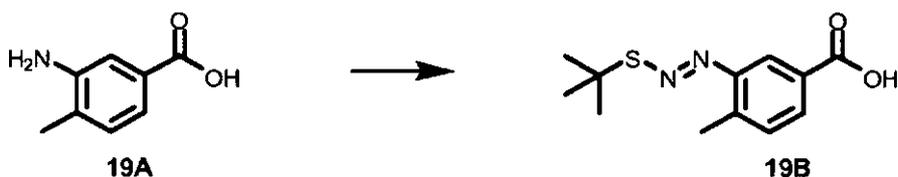
El Compuesto **18B** se preparó a partir de **18A** de acuerdo con los procedimientos descritos, y usando 4 equivalentes de (Boc)₂O. EM encontrado para C₂₄H₃₂FN₃O₇: 394,3 (M+H-100)⁺.

35

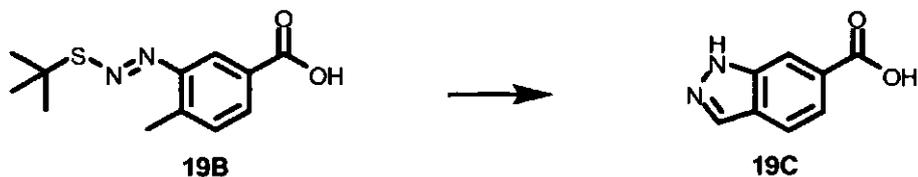
Etapa C - Síntesis del Compuesto 18C



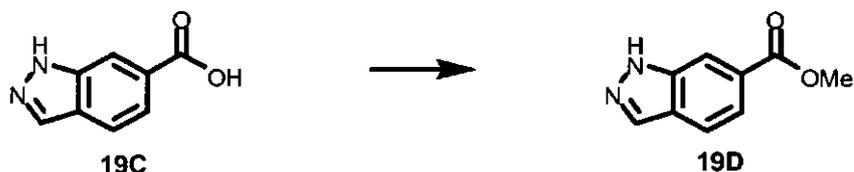
Una solución del compuesto **18B** (4,83 g, 9,8 mmol), *N*-bromosuccinimida (2,70 g, 15,2 mmol) y peróxido de benzoílo (600 mg, 2,48 mmol) en tetracloruro de carbono (300 ml) se calentó a reflujo y se dejó en agitación a esta temperatura durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo obtenido se disolvió en EtOAc (300 ml). La solución resultante se lavó con tiosulfato sódico acuoso (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto intermedio **18C**, que se usó sin purificación adicional. EM encontrado para C₂₄H₃₁BrFN₃O₇: 472,3 (M+H-100)⁺.

Ejemplo 19Preparación del Compuesto Intermedio **19G**Etapa A - Síntesis del Compuesto **19B**

A una solución agitada de HCl acuoso (15 ml de HCl conc. en 50 ml de agua) se le añadió ácido 3-amino-4-metilbenzoico (**19A**, 5,0 g; 33,0 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua, seguido de adición lenta de una solución de nitrito sódico (1,1 equiv., 2,50 g) en agua (12 ml). La mezcla se dejó en agitación durante 30 minutos momento en el que la mezcla era una solución homogénea oscura. Una solución acuosa saturada de acetato sódico se añadió hasta que se consiguió pH 6. Se añadió en una porción de *t*-butiltiolato sódico (0,5 equiv., 1,85 g). La reacción se dejó en agitación durante 2 h y el precipitado resultante se recogió por filtración (Whatman N^o 1), se lavó con agua (20 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto **19B** (2,7 g; 64 %) en forma de un sólido de color castaño.

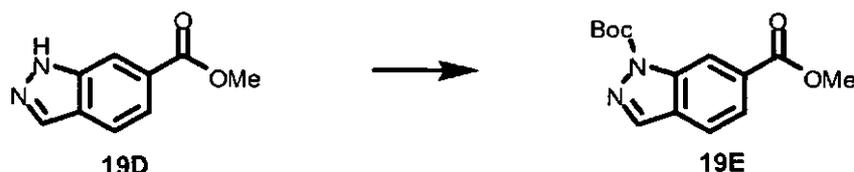
Etapa B - Síntesis del Compuesto **19C**

A una solución agitada de *tert*-butóxido potásico (10,0 equiv., 12,0 g) en DMSO (50 ml) se le añadió una solución de ácido *t*-butildiazaenilbenzoico **19B** (2,7 g; 10,70 mmol) en DMSO (30 ml). La mezcla se dejó en agitación durante 6 h y después se diluyó con hielo y se acidificó con HCl acuoso 1 M hasta que se consiguió un pH 5-6. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para proporcionar el producto en bruto **19C** en forma de un sólido de color ligeramente amarillo que se usó sin purificación adicional.

Etapa C - Síntesis del Compuesto **19D**

Una solución de ácido 1H-indazol-6-carboxílico **19C** (1,73 g; 10,70 mmol) en tolueno (80 ml) y metanol (30 ml) se trató con una solución de TMS-diazometano (sol. 2 M en éter) hasta que se detuvo el desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice. El producto se purificó en una columna de gel de sílice Biotage 40-M (gradiente: acetona del 0 al 20 % en hexanos) para proporcionar el producto **19D** (950 mg; 50 % en dos etapas) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,28 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,54 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,54 Hz), 3,98 (3H, s). LRMS (IEN): calc. para C₉H₉N₂O₂ [M+H]⁺ 177,07; encontrado 177,20.

Etapa D - Síntesis del Compuesto 19E



Una solución de éster metílico del ácido 1H-indazol-6-carboxílico **19D** (840 mg; 4,76 mmol) en 25 ml de acetonitrilo se trató con Boc-anhídrido (1,05 equiv., 1,09 g) y una cantidad catalítica de DMAP (punta de una espátula). La mezcla se dejó en agitación a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró a la mitad de su volumen en un evaporador rotatorio, después se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice Biotage 40-M (gradiente: acetato de etilo del 0 al 20 % en hexanos) para proporcionar el producto **19E** (1,2 g; 93 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,91 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,99 (1H, dd, J = 1,22, 8,54 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,54 Hz), 3,97 (3H, s), 1,74 (9H, s).

Etapa E - Síntesis del Compuesto 19F



Una solución de indazol **19E** (460 mg; 1,66 mmol) en 16 ml de THF seco se enfrió a -78 °C y se trató con trietilborohidruro de litio (2,5 equiv., 4,15 ml de una sol. 1 M en THF). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -78 °C y se siguió de TLC (acetato de etilo al 25 % en hexanos). La reacción se completó en aproximadamente 1 h y se inactivó mediante la adición de hidrogenosulfato sódico acuoso saturado (3 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite incoloro. El residuo resultante se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice Biotage 40-S (acetato de etilo del 0 al 40 % en hexanos) para proporcionar lo siguiente: material de partida des-Boc (70 mg); producto de alcohol **19F** (160 mg; 40 %). RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,19 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 7,93 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,93 Hz), 5,13 (2H, s), 1,71 (9H, s).

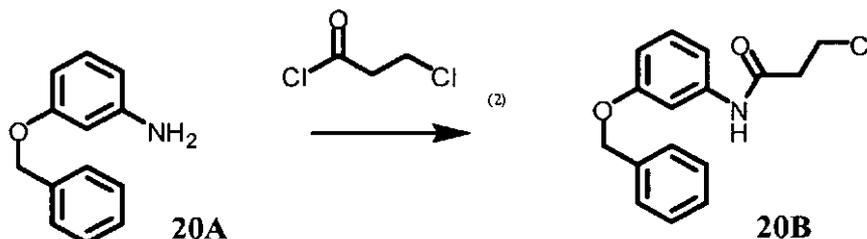
Etapa F - Síntesis del Compuesto 19G



Una solución del alcohol **19F** (160 mg; 0,644 mmol) en cloroformo seco (12 ml) se puso en un baño de hielo-agua y se trató con piridina (4,0 equiv., 0,208 ml, d 0,978) y una solución de bromuro de tionilo (1,2 equiv., 0,060 ml, d 2,683) en 1 ml de cloroformo. El baño de hielo y agua se retiró y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temp. ambiente durante 30 minutos. El análisis TLC (acetato de etilo al 30 % en hexanos) mostró una conversión de aproximadamente el 40 % y se añadió más cantidad de bromuro de tionilo (0,2 equiv.). La mezcla se calentó a 70 °C durante 10 minutos. Después de la refrigeración, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml), hidrogenosulfato sódico acuoso (5 ml) y salmuera (5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo resultante se purificó en una columna de gel

de sílice Biotage 25-S (gradiente: acetato de etilo del 0 al 40 % en hexanos) para proporcionar el producto **19G** (76 mg; 38 %) en forma de un aceite incoloro junto con material de partida sin reaccionar (25 mg; 24 %). RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,23 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 8,54 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 1,22, 8,54 Hz), 5,21 (1H, d, J = 12,20 Hz), 5,09 (1H, d, J = 12,20 Hz), 1,71 (9H, s).

5

Ejemplo 20Preparación del Compuesto Intermedio **20C**10 *Etapa A - Síntesis del Compuesto 20B*

El Compuesto **20A** (disponible en el mercado) (10,0 g, 50,25 mmol) se disolvió en agua a temperatura ambiente y a la suspensión resultante se le añadió K₂CO₃ (3,8 g, 27,64 mmol). Se añadió gota a gota cloruro de 3-cloropropionilo (7,0 g, 55,28 mmol) durante 30 minutos y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con agua, HCl 1 N, se secó a 50 °C al vacío durante una noche para proporcionar 7,2 g del producto **20B**.

15

Etapa B - Síntesis del Compuesto 20C

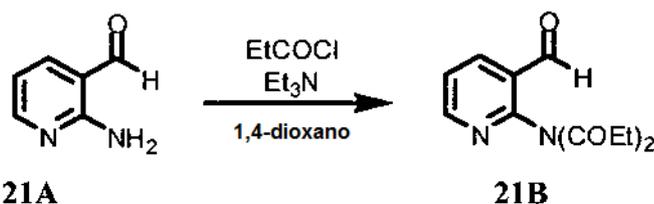
20

A *N,N*-dimetilformamida (3,6 g, 49,66 mmol) a 0 °C se le añadió gota a gota POCl₃ (26,6 g, 173,8 mmol) y se agitó durante 60 minutos, se formó un precipitado de color blanco. Se añadieron los 7,2 g del compuesto **20B** se añadieron, en porciones, en una mezcla de reacción y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió lentamente a un vaso de precipitados con hielo, después de que se fundiera el hielo, la fase orgánica se separó y se lavó con NaOH 0,5 N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío, se purificó usando cromatografía ultrarrápida, para proporcionar el compuesto **20C** (5,5 g, 34 % después de dos etapas). E.M encontrado: 318,04 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 21

30

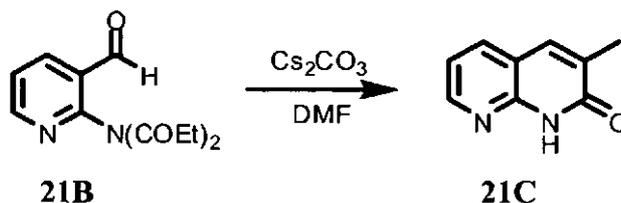
Preparación del Compuesto Intermedio **21E***Etapa A - Síntesis del Compuesto 21B*

35

A una solución de **21A** (7,2 g, 58,8 mmol) en 1,4-dioxano (39 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de propionilo (37,8 ml, 176,5 mmol) y Et₃N (24,6 ml, 176,5 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se recogió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo en bruto de **21B**.

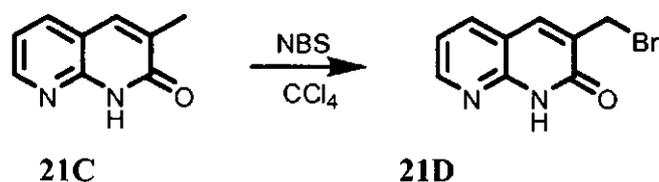
40

Etapa B- Síntesis del Compuesto 21C



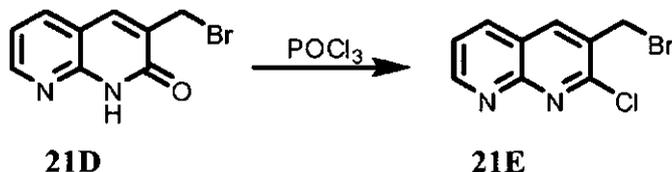
- 5 A una suspensión de **21B** (residuo en bruto de antes) en DMF (60 ml) se le añadió carbonato de cesio (38 g, 117,6 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 65 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la masa de DMF se retiró a presión reducida. Después, se añadió agua al residuo en bruto y la mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con agua y EtOAc. Se recogieron 5,2 g de **21C** en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10 Etapa C - Síntesis del Compuesto 21D



- 15 A una suspensión de **21C** (0,8 g, 5 mmol) en CCl₄ (25 ml) se le añadió NBS (38 g, 117,6 mmol) y peróxido de (benzoílo) 61 mg, 0,25 mmol) y después la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 4 horas. La reacción a temperatura ambiente y se añadieron 300 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se filtró y el filtrado se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2 del residuo en bruto de **21D**.

20 Etapa D - Síntesis del Compuesto 21E

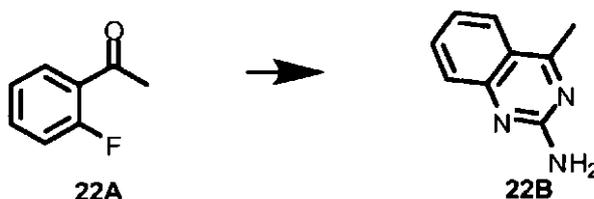


- 25 Se añadió POCl₃ un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía **21D** en bruto. Después, la suspensión resultante se calentó a 88 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en un vaso de precipitados de 1 litro que contenía hielo. La solución resultante se neutralizó a pH 8 usando una solución 6 N de NaOH. El sólido que precipitó de la solución se recogió para proporcionar 0,82 g de residuo en bruto que se purificaron usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (ISCO Combi-Flash Rf; gradiente: acetato de etilo del 5 al 50 % en hexanos) para proporcionar 330 mg del compuesto **21E**.

30 **Ejemplo 22**

Preparación del Compuesto Intermedio 22D

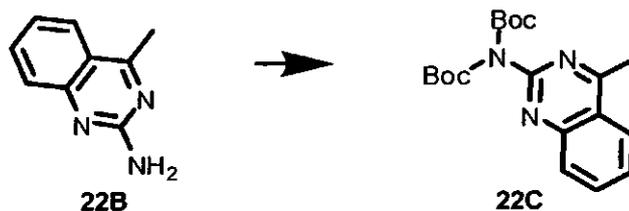
35 Etapa A - Síntesis del Compuesto 22B



Una mezcla de orto-fluoroacetofenona (**22A**, 3,45 g; 25 mmol) y carbonato de guanidina (2 equiv.; 9,0 g) se preparó en 250 ml de *N,N*-dimetilacetamida, en agitación, y se calentó a 135 °C, en una purga de nitrógeno durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo (600 ml). La solución se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (40 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío.

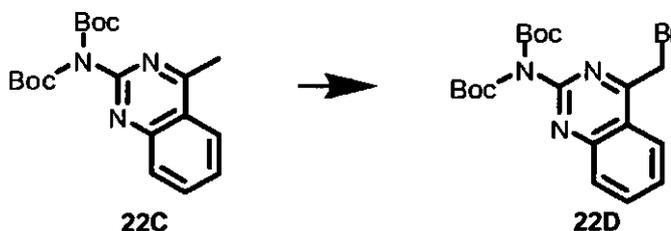
5 El sólido se disolvió en dicloruro de metileno, se cargó sobre gel de sílice y se secó a presión reducida. El material se purificó en ISCO (columna de 80 g; THF al 0-70 % en Hexanos). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto **22B** en forma de un sólido de color crema (880 mg; 22 %)

10 *Etapa B - Síntesis del Compuesto 22C*



15 Una solución de 4-metil-quinazolin-2-ilamina **22B** (640 mg; 4,02 mmol) en 10 ml de acetonitrilo seco se trató con una solución de Boc-anhídrido (2,5 equiv.; 2,19 g) en 10,0 ml de acetonitrilo seco. La solución resultante se trató con DMAP (0,2 equiv.; 98,2 mg). La mezcla se dejó en agitación durante una noche. El análisis TLC (THF al 50 % en hexanos) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con agua (3 x 30 ml) y salmuera (40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó sobre una columna ISCO (120 g) (THF del 0 % al 60 % en hexanos). Las fracciones con producto se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto **22C** en forma de un sólido de color amarillo claro-blanco (1,3 g; 90 %).

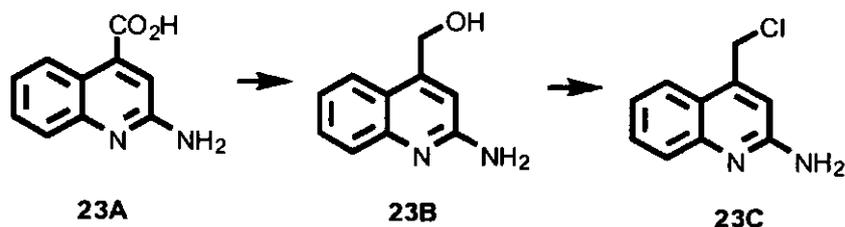
Etapa C - Síntesis del Compuesto 22D



25 El intermedio **22C** (1,11 g; 3,09 mmol), *N*-Bromosuccinimida (1,05 equiv.; 577 mg) y peróxido de benzoilo (0,1 equiv.; 75 mg) se combinaron en un matraz de fondo redondo y se disolvieron con tetracloruro de carbono seco (31 ml). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se calentó a reflujo durante una noche. El análisis TLC (acetato de etilo al 30 % en hexanos) reveló que la reacción había avanzado parcialmente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso sat. (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró al vacío, se diluyó con dicloruro de metileno, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó en ISCO (Columna 25-M; acetato de etilo al 0-40 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío y proporcionaron el producto en forma de un aceite transparente en una mezcla 2:1 de producto **22D** puro y material de partida (Total: 440 mg; 33 %).

Ejemplo 23

Preparación del Compuesto Intermedio **23C**



Los materiales de partida **23A** (2,0 g, 10,6 mmol), hidruro de litio y aluminio (2,0 g, 52,7 mmol) y THF (100 ml) se

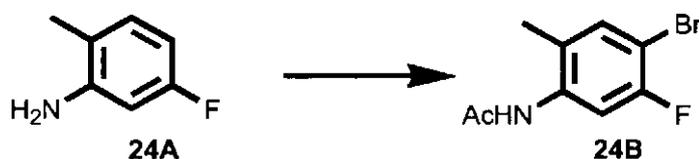
añadieron se añadieron a un matraz de fondo redondo de 250 ml. La suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se interrumpió con 10 ml de una solución saturada de cloruro de amonio, seguido de 200 ml de acetato de etilo. Después de la filtración, la fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar **23B** en forma de un sólido de color amarillento (1,05 g, 59 %).

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con **23B** (1,05 g, 6,03 mmol) y cloruro de tionilo (10 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a 60 °C durante 4 antes de enfriarse a temperatura ambiente. Después de la retirada del exceso de cloruro de tionilo, el residuo resultante se secó al vacío para proporcionar **23C** en forma de un sólido de color naranja (1,45 g). Este material en bruto se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 24

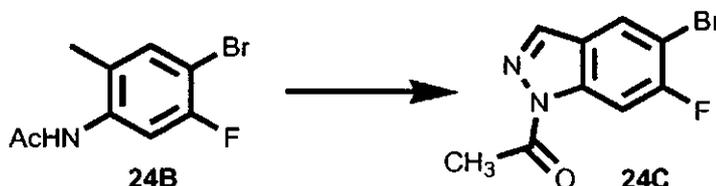
Preparación del Compuesto Intermedio **24G**

Etapa A - Síntesis del Compuesto 24B



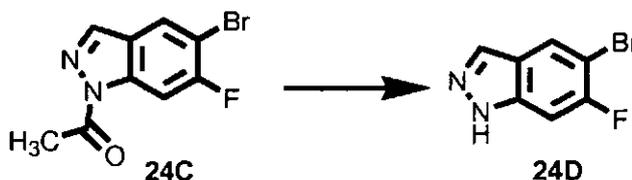
Una solución de 5-fluoro-2-metilanilina (**24A**, 25 g, 200 mmol) en tolueno (250 ml) se trató con anhídrido acético (25 ml, 226 mmol), se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, momento en el que un sólido incoloro precipitó, que se filtró y se lavó con una mezcla de éter y hexanos. El sólido incoloro se recogió en ácido acético (150 ml) y se trató gota a gota con una solución de bromo (9,6 ml, 186 mmol) en ácido acético (20 ml) y se agitó a ta durante 12 horas. La solución se diluyó con agua y el sólido que se separó, se filtró y se lavó para producir *N*-(4-bromo-5-fluoro-2-metilfenil)acetamida (**24B**, 40 g) en forma de un sólido incoloro.

Etapa B - Síntesis del Compuesto 24C



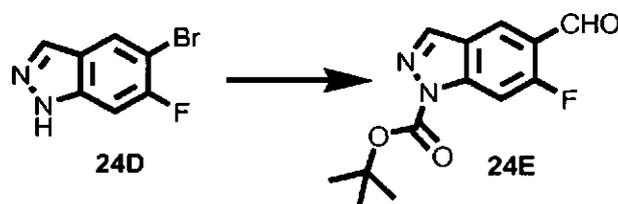
Una solución de *N*-(4-bromo-5-fluoro-2-metilfenil)acetamida (**24B**, 10,00 g, 40,64 mmol) en cloroformo (100 ml) se trató con anhídrido acético (11,5 ml, 122,0 mmol), acetato potásico (8,00 g, 81,5 mmol) y 18-Corona-6 (540,00 mg, 2,0430 mmol) y después con nitrito de isoamilo (12,3 ml, 871 mmol) y se calentó a 65 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con EtOAc (500 ml), se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y después se concentró al vacío. Un sólido de color amarillo pálido de 1-(5-bromo-6-fluoro-1H-indazol-1-il)etanona (**24C**) precipitó. El filtrado inicial se concentró y el residuo resultante se purificó usando cromatografía (SiO₂, EtOAc/Hexanos) para producir más cantidad del producto **24C**.

Etapa C- Síntesis del Compuesto 24D



Una solución de 1-(5-bromo-6-fluoro-1H-indazol-1-il)etanona (**24C**, 5,0 g, 19,5 mmol) se trató con HCl ac. (sol 3 M, 100 ml) y metanol (20 ml) y se calentó a 90 °C durante 3 h, momento en el que la reacción se volvió homogénea. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se basificó con NaOH ac. Un sólido incoloro precipitó, lo que se filtró y se secó para producir 5-bromo-6-fluoro-1H-indazol (**24D**)

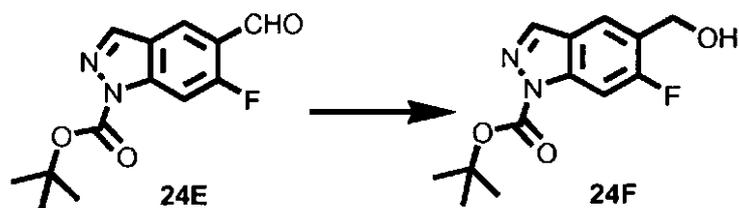
Etapa D - Síntesis del Compuesto 24E



- 5 Una solución de 5-bromo-6-fluoro-1H-indazol (**24D**, 3,50 g, 16,28 mmol) en tetrahidrofurano (200,00 ml) se trató con hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 1,172 g) a 0 °C y se agitó a t.a. durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C (hielo seco y acetona) y se trató gota a gota con 2,5 M de n-butillitio en hexano (8,2 ml, 20,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a esa temperatura durante 20 minutos y se trató con DMF (5,06 ml, 65,11 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, momento en el que la solución viscosa se volvió fluida y la agitación fue eficaz. Los análisis de TLC (EtOAc al 40 %/Hexanos) indicó la conversión completa del material de partida en el producto. La mezcla de reacción se acidificó con HCl ac., se recogió en EtOAc (500 ml), se lavó con HCl ac. (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró al vacío y se usó como tal en la siguiente etapa. Una solución de producto de 6-fluoro-1H-indazol-5-carbaldehído (2,3 g) en THF (100 ml) se trató con dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,56 g, 16,28 mmol) y DMAP (300 mg), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó usando cromatografía (SiO₂, gradiente del 0-40 % de EtOAc/Hexanos) para producir 6-fluoro-5-formil-1H-indazol-1-carboxilato de [2e] *tert*-butilo (**24E**, 3,5 g; Rendimiento = 81 %) en forma de un sólido incoloro.

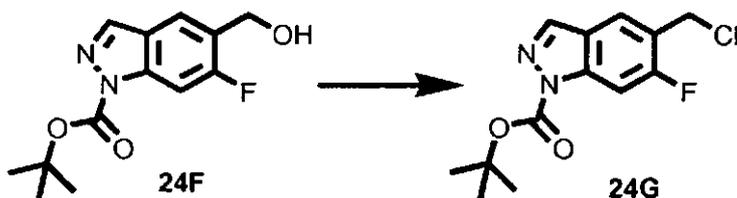
Etapa E - Síntesis del Compuesto 24F

20



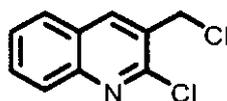
- 25 Una solución de 6-fluoro-5-formil-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**29E**, 3,55 g, 13,4 mmol) en metanol (50,00 ml) se trató con NaBH₄ (1,02 g, 26,9 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc (500 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con HCl ac. (1 M, 200 ml), NaOH ac. (1 M, 200 ml), salmuera (200 ml), se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó usando cromatografía (SiO₂, EtOAc/hexanos) para producir 5-(hidroximetil)-6-fluoro-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**29F**, 3,00 g; Rendimiento = 83,9 %) en forma de un sólido incoloro.

30 Etapa F - Síntesis del Compuesto 24G

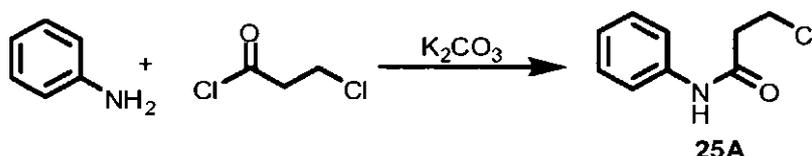


- 35 Una solución de 5-(hidroximetil)-6-fluoro-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**29F**, 3,0 g, 11,27 mmol) en cloruro de metileno (50,00 ml, 780,0 mmol) a t.a. se trató con piridina (4,56 ml, 56,33 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,31 ml) y se agitó a t.a. durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (300 ml), se lavó con HCl ac. (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía (SiO₂, EtOAc/Hexanos) para producir 5-(clorometil)-6-fluoro-1H-indazol-1-carboxilato *tert*-butilo (**24G**, 1,9 g; Rendimiento = 59 %)

40

Ejemplo 25Preparación del Compuesto Intermedio **25B****25B**

5

Etapa A - Síntesis del Compuesto 25A**25A**

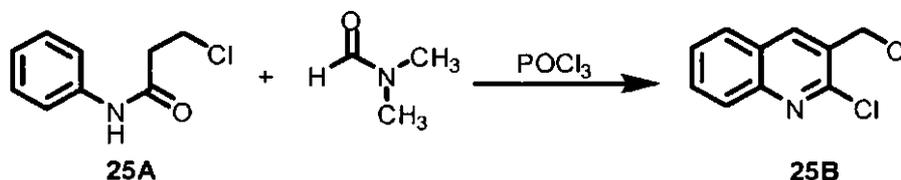
10

Una mezcla de anilina (65,04 ml, 713,8 mmol), carbonato potásico (54,4 g, 394 mmol) y agua (300 ml) se añadieron a un matraz de 2000 ml. La reacción resultante se mantuvo a temperatura ambiente usando un baño de agua a temperatura ambiente y se agitó con un agitador mecánico. Se añadió gota a gota cloruro de 3-cloro-propionilo (75,18 ml, 787,6 mmol) mediante un embudo de adición y la suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido recogido se lavó secuencialmente con agua (300 ml), HCl ac. (1 M, 2 x 300 ml), y agua (300 ml), después se secó para proporcionar el compuesto **25A**, que se usó sin purificación (114,5 g, 87 %).

15

Etapa B - Síntesis del Compuesto 25B

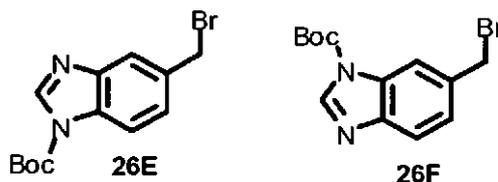
20

**25A****25B**

Se cargó *N,N*-dimetilformamida (53,7 ml, 694 mmol) en un matraz de tres bocas, se enfrió a 0 °C y se gota a gota trató con cloruro de fosforilo (177,7 ml, 1906 mmol). La reacción se dejó en agitación a esa temperatura durante 10 minutos y se trató con 3-cloro-*N*-fenilpropanamida **25A** (50,00 g, 272,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente, durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h y se vertió lentamente en ice. El sólido que se separó, se filtró y se lavó en gran medida con agua (2 x 1000 ml), bicarbonato sódico ac. saturado (500 ml) y se recogió en EtOAc (1 l). La solución se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró al vacío y el residuo obtenido se recristalizó en hexanos en ebullición, para proporcionar el compuesto **25B** (20 g).

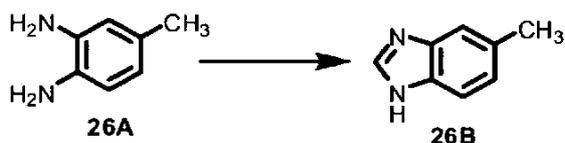
25

30

Ejemplo 26Preparación de los Compuestos Intermedios **26E** y **26F****26E****26F**

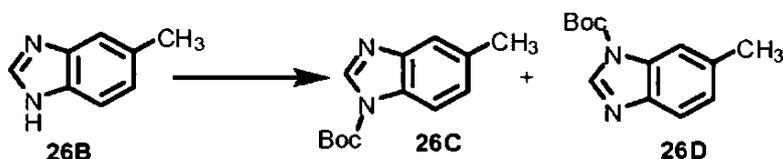
35

Etapa A - Síntesis del Compuesto 26B



- 5 Una solución del compuesto **26A** (3 g, 24,5 mmol) en ortoformiato de trimetilo (15 ml) se trató con 2 gotas de HCl conc. y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **26B** (3,65 g), que se usó sin purificación adicional. E.M. encontrado para $C_8H_8N_2$: 133,2 (M+H)⁺.

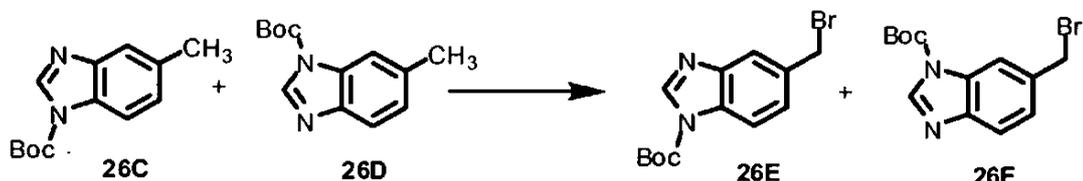
10 Etapa B - Síntesis de los Compuestos 26C y 26D



- 15 A una solución del compuesto **26B** (24,5 mmol) en CH_3CN (65 ml) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (5,89 g, 27,0 mmol), trietilamina (3,76 ml, 27,0 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (300 mg, 2,45 mmol) y la reacción resultante se calentó a 80 °C y se dejó en agitación a esta temperatura durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/Hexanos al 5-20 %) para proporcionar una mezcla de compuestos isoméricos **26C** y **26D** (5,38 g, rendimiento total en las etapas A y B del 94,3 %).

20

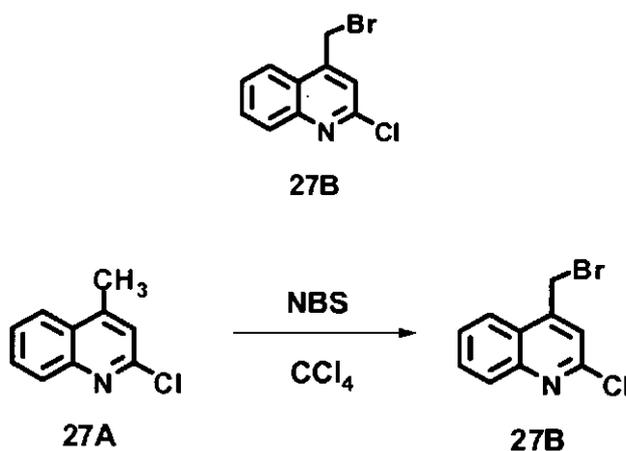
Etapa C - Síntesis de los Compuestos 26E y 26F



- 25 A una solución de los compuestos **26C** y **26D** (2 g, 8,61 mmol) en tetracloruro de carbono (40 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (1,6 g, 9,04 mmol) y peróxido de dibenzoilo calentó a 90 °C y se dejó en agitación a esta temperatura durante 12 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar los compuestos **26E** y **26F** (2,58 g) que se usó sin purificación adicional. E.M. encontrado para $C_{13}H_{15}BrN_2O_2$: 334,7 (M+Na)⁺.

30 **Ejemplo 27**

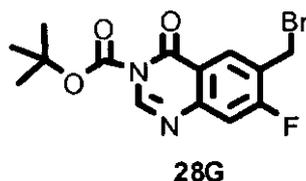
Preparación del Compuesto Intermedio 27B



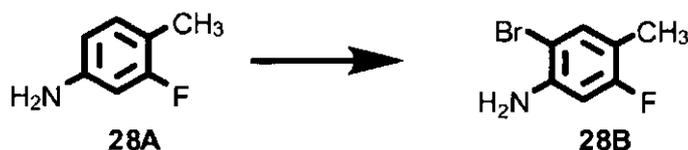
Una mezcla del compuesto **27A** (1,5 g, 8,44 mmol), NBS (1,8 g, 10,11 mmol) en tetracloruro de carbono (50 ml) se calentó a reflujo, después se añadió peróxido de benzoílo (0,21 g, 0,866 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación a reflujo durante 19 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se lavó con carbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar una mezcla (1,7 g) que contenía aproximadamente 50 % del compuesto **27B**, y se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 28

Preparación del Compuesto Intermedio **28G**

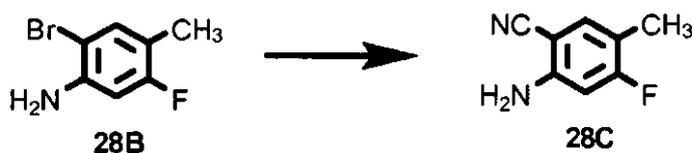


Etapa A - Síntesis del Compuesto **28B**



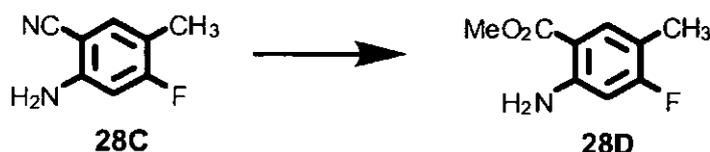
Una mezcla del compuesto **28A** (6,00 g, 47,9 mmol) y carbonato potásico anhidro (6,70 g, 48,5 mmol) en diclorometano anhidro (130 ml) se enfrió a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de sal-hielo y después se añadió gota a gota a una solución de bromo (7,70 g, 48,2 mmol) en diclorometano anhidro (80 ml). Después de que se completara la adición, la reacción se dejó en agitación a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Se añadió agua enfriada con hielo (100 ml) a la mezcla de reacción y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto **28B** (11,0 g, cuant.), que se usó sin purificación adicional.

Etapa B - Síntesis del Compuesto **28C**



El compuesto **28B** se disolvió en DMF (150 ml) y a esta solución se le añadió cianuro de cobre (I) (11,0 g, 123 mmol). La mezcla se calentó a $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se dejó en agitación a esta temperatura durante 20 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente con agua (200 ml), se añadieron cloruro de hierro (III) (42,0 g, 155 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (20 ml) a la mezcla de reacción y la reacción resultante se dejó en agitación durante 45 minutos. Después, la mezcla de reacción se basificó a $\text{pH} > 10$ usando una solución de hidróxido de amonio comercial. Después, la solución básica se extrajo con acetato de etilo (4 x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó usando cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto **28C** (5,82 g, 81 %). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 7,34 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 1H), 6,52 (d, $J = 12,4\text{ Hz}$, 1H), 6,10 (s, 2 H), 2,08 (s, 3 H).

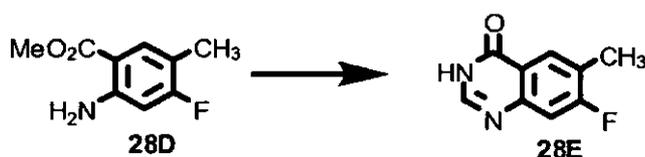
Etapa C - Síntesis del Compuesto **28D**



A una solución de **28C** (2,0 g, 13,3 mmol) en metanol anhidro (15 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido sulfúrico concentrado (4,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante cuatro días. Después de

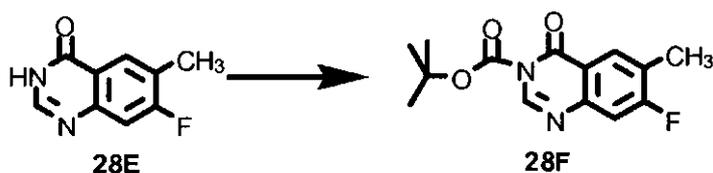
enfriarse a temperatura ambiente, se vertió en agua enfriada con hielo. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se hizo básica (pH >10) con una solución de hidróxido de amonio comercial. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto que se purificó usando cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto **28D** (1,0 g, 41 %) y algo de **28C** recuperado. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 2 H), 6,51 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 2,06 (s, 3 H).

Etapa D - Síntesis del Compuesto 28E



La solución del compuesto **28D** (500 mg, 2,73 mmol) en formamida (6,0 ml) se calentó a 150 °C en un baño de aceite y se agitó durante 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y las fases se separaron. La solución orgánica se lavó con agua (2 x 60 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto **28E** (0,50 g, cuant.) que se usó sin purificación adicional. EM encontrado para C₉H₇FN₂O: 179,0 (M+H)⁺.

Etapa E - Síntesis del Compuesto 28F



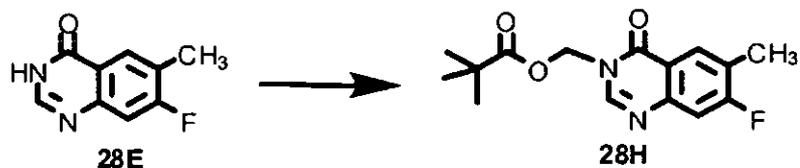
A una solución de **28E** (de la Etapa 4) en THF anhidro (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,84 g, 8,43 mmol), 4-dimetilaminopiridina (350 mg, 2,86 mmol) y trietilamina (0,40 ml, 2,87 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 horas. Se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto que se purificó usando cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto **28F** (285 mg, 36 %). EM encontrado para C₁₄H₁₅FN₂O₃: 179,0 (M+H-100)⁺.

Etapa F - Síntesis del Compuesto 28G



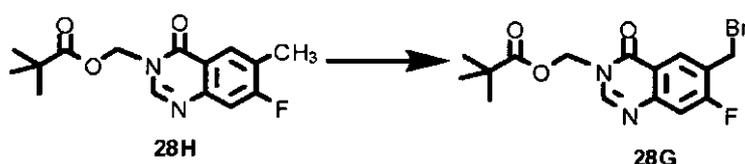
La mezcla de **28F** (282 mg, 1,01 mmol), NBS (253 mg, 1,42 mmol) y AIBN (58 mg, 0,353 mmol) en tetracloruro de carbono anhidro (60 ml) se calentó a 90 °C en un baño de aceite y se agitó durante 4 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente y de concentrarse al vacío, el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron. La solución orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto **28G** (453 mg, cuant.) que se usó sin purificación adicional.

Etapa E Alternativa - Síntesis del Compuesto 28H



A una solución de **28E** (0,8 g, 4,49 mmol) en DMF anhidra (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió pivolato de clorometilo (0,085 ml, 5,9 mmol) y carbonato de cesio (2,9 g, 8,91 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 horas. Se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se extrajo de nuevo dos veces con agua, y después se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto **28H** (0,8 g, 61 %).

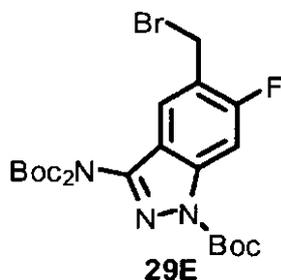
10 *Síntesis alternativa del Compuesto 28G a partir del Compuesto 28H*



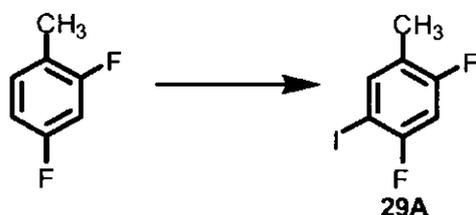
La mezcla de **28H** (0,8 g, 2,74 mmol), NBS (0,685 g, 3,85 mmol) y peróxido de benzoilo (0,28 g, 0,826 mmol) en tetracloruro de carbono anhidro (100 ml) se calentó a 90 °C en un baño de aceite. Después de 6 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron. La solución orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto **28I** (1,0 g, cuant.) que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 29

Preparación del Compuesto Intermedio **29E**

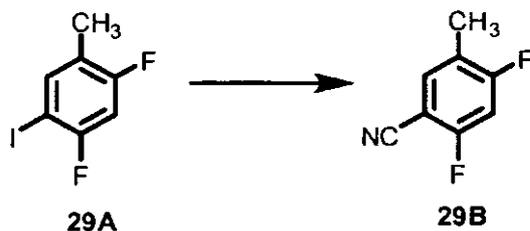


Etapa A - Síntesis del Compuesto **29A**



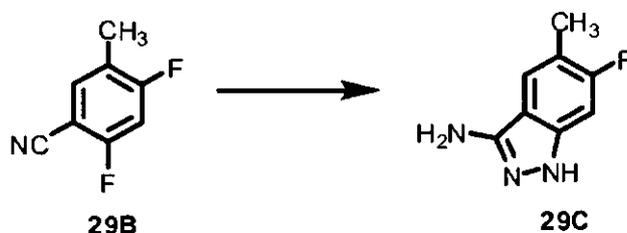
Una solución de 2,4-difluorotolueno (4,72 g, 36,8 mmol) en ácido trifluoroacético (12,29 ml, 159,5 mmol) se enfrió a 0 °C, después se añadió *N*-yodosuccinimida (9,59 g, 42,6 mmol) y la reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se disolvió en hexanos (100 ml), se lavó con tiosulfato sódico acuoso (100 ml) y salmuera (100 ml), después se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando destilación bulbo a bulbo para proporcionar el compuesto **29A** (7,2 g, 77 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa B - Síntesis del Compuesto **29B**



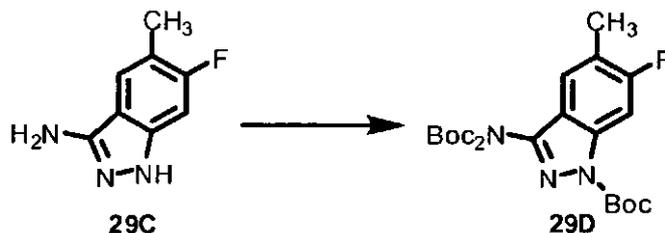
Una solución del compuesto **29A** (7,11 g, 28,0 mmol), cianuro de cinc (1,97 g, 16,8 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,23 g, 2,80 mmol) en DMF (30 ml) se calentó a 90 °C y se dejó en agitación a esta temperatura durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se recogió en agua (400 ml) y se extrajo con éter (400 ml). El extracto orgánico se lavó con una solución acuosa de hidróxido de amonio (1 N). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc/Hexanos) para proporcionar una mezcla que contenía el producto y trifenilfosfina. Esta mezcla se purificó adicionalmente usando sublimación a 1 mm/Hg a 45 °C para proporcionar el compuesto **29B** (1,8 g; Rendimiento = 42 %).

Etapa C - Síntesis del Compuesto 29C



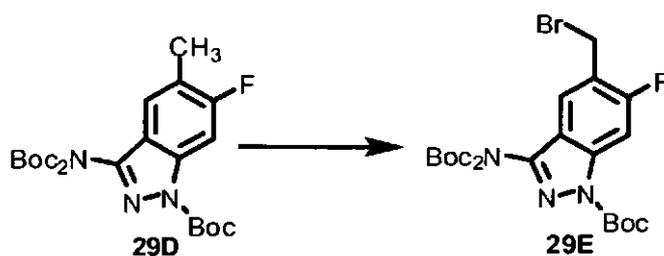
Una solución del compuesto **29B** (1,400 g, 9,154 mmol) e hidrazina (0,700 ml, 22,3 mmol) en alcohol isopropílico (50 ml, 653,1 mmol), se calentó a reflujo y se dejó en agitación a esta temperatura durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, Acetona/Hexanos al 0→50 %) para proporcionar el compuesto **29C** (330 mg, 22 %).

Etapa D - Síntesis del Compuesto 29D



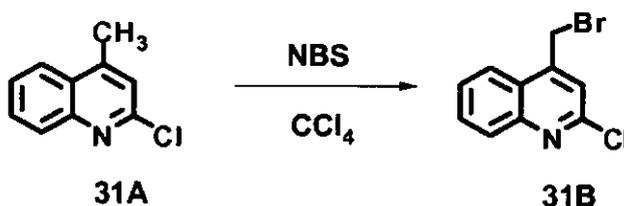
Una solución del compuesto **29C** (330,00 mg, 1,998 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,6163 g, 11,98 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (48,817 mg, 0,39959 mmol) en acetonitrilo (15 ml), 287,2 mmol) se calentó a reflujo y se dejó en agitación a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc/Hexanos al 0-20 %) para proporcionar el compuesto **29D** (640,00 mg, 68 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa E - Síntesis del Compuesto 29E



5 Una solución del compuesto **29D** (630,00 mg, 1,3533 mmol), *N*-bromosuccinimida (337,22 mg, 1,8947 mmol) y peróxido de benzoílo (65,563 mg, 0,27067 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) se calentó a reflujo y se dejó en agitación a esta temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo obtenido se disolvió en EtOAc (300 ml). La solución resultante se lavó con tiosulfato sódico acuoso (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc/Hexanos) para proporcionar el compuesto **29E** en forma de un aceite incoloro.

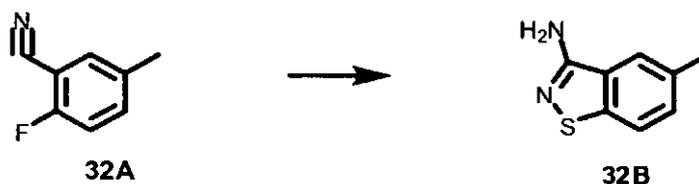
10

Ejemplo 31Preparación del Compuesto Intermedio **31B**

5

Una mezcla del compuesto **31A** (1,5 g, 8,44 mmol), NBS (1,8 g, 10,11 mmol) en tetracloruro de carbono (50 ml) se calentó a reflujo, después se añadió peróxido de benzoílo (0,21 g, 0,866 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación a reflujo durante 19 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se lavó con carbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar una mezcla (1,7 g) que contenía aproximadamente 50 % del compuesto **31B** y se usó sin purificación adicional.

10

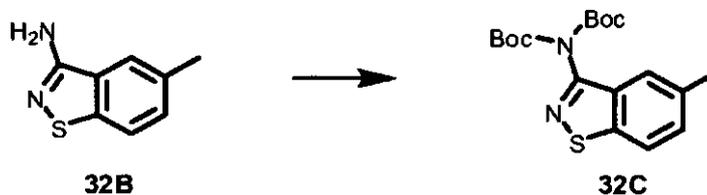
Ejemplo 32 (ilustrativo)15 Preparación del Compuesto Intermedio **32D***Etapa A - Síntesis del Compuesto 32B*

20

Una mezcla de 2-fluoro-5-metilbenzonitrilo (**32A**, 2,0 g; 14,799 mmol) y sulfuro sódico (1,0 equiv., 1,15 g) se disolvió en 150 ml de DMSO y se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla se puso en un baño de hielo-agua y se trató con hidróxido de amonio acuoso concentrado (20 ml) e hipoclorito sódico acuoso (20 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (2 x 60 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó en una columna de gel de sílice Biotage 40-M (gradiente: acetona del 0 al 30 % en hexanos) para proporcionar el producto **32B** (860 mg; 36 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 7,68 (1H, d, J = 8,54 Hz), 7,48 (1H, s), 7,33 (1H, d, J = 8,54 Hz), 4,89 (2H, s ancho), 2,50 (3H, s).

25

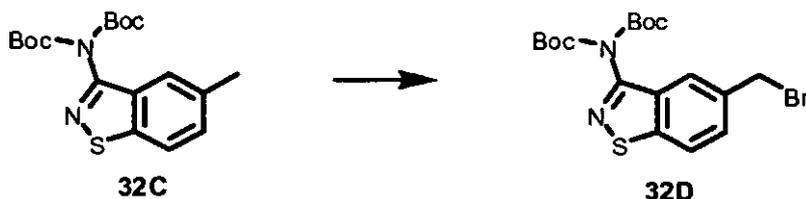
30

Etapa B - Síntesis del Compuesto 32C

Una solución de 5-metilbenzo[d]isotiazol-3-ilamina (**32B**, 850 mg; 5,176 mmol) en acetonitrilo seco (50 ml) se trató con Boc-anhídrido (2,1 equiv., 2,37 g) y se calentó a 50 °C. Todo el material de partida se había consumido después de 2 h y la mezcla se concentró al vacío a un tercio de su volumen. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con hidrógeno sulfato sódico acuoso (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó en una columna de gel de sílice Biotage 40-M (gradiente: acetato de etilo del 0 al 10 % en hexanos) para proporcionar el producto **32C** (1,7 g; 91 %), en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 7,77 (1H, d, J = 8,54 Hz), 7,55 (1H, s), 7,38 (1H, dd, J = 1,83, 8,54 Hz), 2,51 (3H, s), 1,36 (18H, s). LR-MS (IEN): calc. para C₁₈H₂₅N₂O₄S [M+H]⁺ 365,15; encontrado 365,23.

40

Etapa C - Síntesis del Compuesto 32D

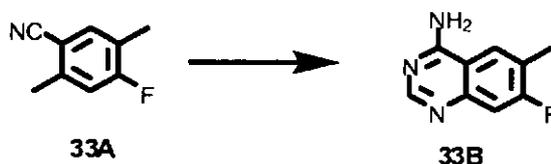


- 5 Una solución de *N,N*-bis-Boc-5-metil-benzo[d]isotiazol-3-ilamina (**32C**, 500 mg; 1,371 mmol) en 15 ml de tetracloruro de carbono se trató *N*-bromosuccinimida (1,05 equiv., 256 mg) y peróxido de benzoílo (10 mol %; 33 mg). La solución se desgasificó (vacío/enjuague con argón) y después se calentó a 75 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a un tercio de su volumen al vacío y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con una sol. acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó en una columna de gel de sílice Biotage 40-S (gradiente: hexanos, después acetato de etilo del 0 al 10 % en hexanos) para proporcionar el producto **32D** (396 mg; 69 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 7,87 (1H, d, J = 8,54 Hz), 7,78 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J = 1,83, 8,54 Hz), 4,63 (2H, s), 1,37 (18H, s). LR-MS (IEN): calc. para C₁₈H₂₄BrN₂O₄S [M+H]⁺ 445,06; encontrado 445,24.

Ejemplo 33

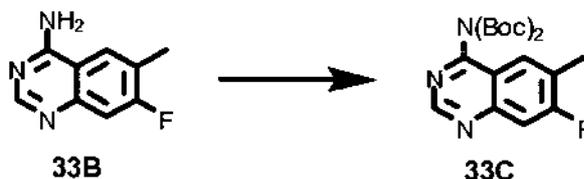
Preparación del Compuesto Intermedio 33D

20 Etapa A - Síntesis del Compuesto 33B



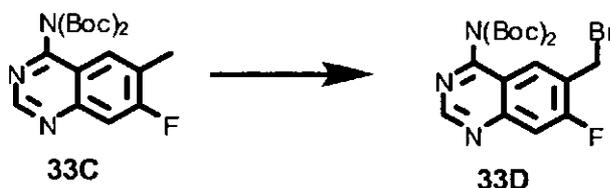
- 25 Una solución de **33A** (0,20 g, 1,33 mmol) en formamida (15 ml) se calentó a 150 °C y se agitó durante 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo (60 ml) y agua (30 ml) y las fases se separaron. La solución orgánica se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto **33B** (0,22 g, 93 %). EM encontrado para C₉H₈FN₃: 178,2 (M+H)⁺.

Etapa B - Síntesis del Compuesto 33C

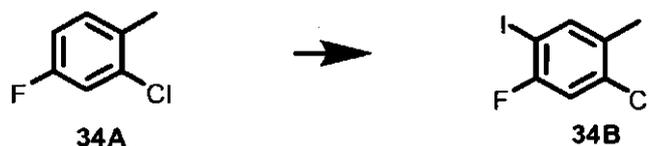


- 30 El compuesto **33B** se trató con 3,0 equivalentes de (Boc)₂O para proporcionar el compuesto **33C**. EM encontrado para C₁₉H₂₄FN₃O₄: 378,4 (M+H)⁺.

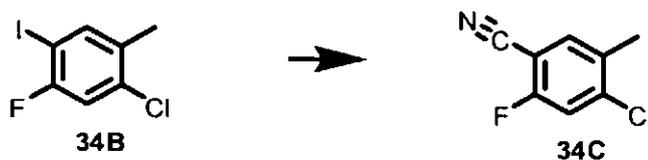
Etapa C - Síntesis del Compuesto 33D



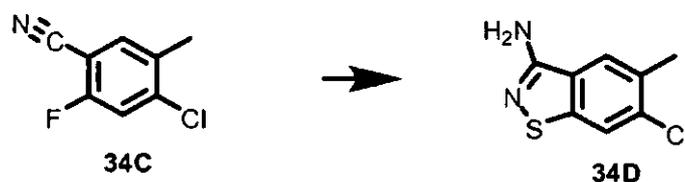
- 40 La bromación del compuesto **33C** usando condiciones convencionales con *N*-bromo succinimida proporcionó el compuesto 33D. EM encontrado para C₁₉H₂₃BrFN₃O₄: 458,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 34 (ilustrativo)Preparación del Compuesto Intermedio **34F**5 *Etapa A - Síntesis del Compuesto 34B*

10 Se añadió *N*-yodosuccinimida (1,1 equiv.; 17,1 g) a una solución de 2,4-difluorotolueno (**34A**, 10,0 g; 69,17 mmol; Alfa Aesar) en ácido trifluoroacético (46 ml). La reacción se puso en agitación durante 12 horas. Los volátiles se retiraron a presión reducida; la suspensión resultante se diluyó con éter (400 ml) y se lavó con tiosulfato sódico ac. al 5 % (5 x 40 ml), agua (2 x 30 ml) y salmuera (40 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La reacción se purificó mediante destilación bulbo a bulbo para proporcionar el producto **34B** en forma de un líquido incoloro (17 g; 91 %)

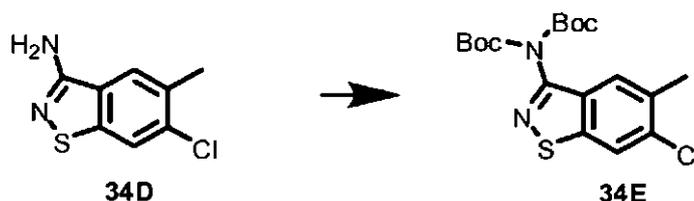
Etapa B - Síntesis del Compuesto 34C

20 Una solución del intermedio **34B** (13,0 g; 48,06 mmol) y cianuro de cinc (1 equiv.; 5,644 g) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,1 equiv.; 5,55 g) y se calentó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter (600 ml) e hidróxido de amonio (1:1 de hidróxido de amonio concentrado:agua 200 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó sobre gel de sílice eluyendo en primer lugar con hexanos, después con acetato de etilo al 20 %/hexanos. El producto **34C** (4,48 g; 33 %) se obtuvo en forma de un aceite transparente.

30 *Etapa C - Síntesis del Compuesto 34D*

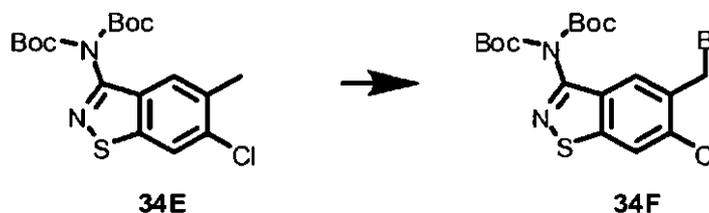
35 Una solución de **34C** (2,25 g; 13,27 mmol) y sulfuro sódico (1 equiv.; 1,035 g) se preparó en DMSO (130 ml) y se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla se puso en un baño de agua enfriada con hielo y se trató con hidróxido de amonio acuoso concentrado (30 ml) e hipoclorito sódico acuoso (30 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 h (temp. de 0 a 25 °C). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó en una columna ISCO 330G (gradiente: acetona al 0-30 % en hexanos), proporcionando el producto **34D** (800 mg; 30,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa D - Síntesis del Compuesto 34E



- 5 Una solución del intermedio **34D** (780 mg; 3,93 mmol) en acetonitrilo seco (39 ml) se trató con Boc-anhídrido (2,2 equiv.; 1,885 g) y se calentó a 50 °C. Todo el material de partida se había consumido después de 2 h y la mezcla se concentró al vacío a un tercio de su volumen. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con hidrogenosulfato sódico acuoso (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó en una columna ISCO 80 gram (gradiente: acetato de etilo del 0 al 10 % en hexanos) para proporcionar el producto **34E** (1,03 g; rendimiento del 66 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10

Etapa E - Síntesis del Compuesto 34F



- 15 Una solución del intermedio **34E** (400 mg; 1,003 mmol), *N*-Bromosuccinimida (1,05 equiv.; 187,4 mg) y peróxido de benzoílo (0,1 equiv.; 24,3 mg) en tetracloruro de carbono seco (10 ml) se preparó y se calentó a reflujo durante 12 horas. El análisis TLC (acetato de etilo al 30 % en hexanos) reveló que la reacción había avanzado parcialmente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Después, el residuo resultante se diluyó con diclorometano, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó en ISCO (columna 25-M; acetato de etilo al 0-40 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío, proporcionando el intermedio **34F** (278 mg; 58 %) en forma de un aceite de color amarillo transparente.
- 20
- 25

Ejemplo 35**Datos de RMN para compuestos seleccionados de la invención**

Comp. Nº	datos de RMN
161	RMN de ^1H δ (DMSO) 7,98 (d, 1H, J = 8,20 Hz), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,48 (d, 1H, J = 7,57 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 5,36 Hz), 7,20 (s, 1H), 6,36 (t, 1H, J = 6,62 Hz), 5,90 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).
162	RMN de ^1H δ (DMSO) δ 7,99 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H, J = 6,6, 2,2 Hz), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 7,25 Hz), 7,18 (s, 1H), 6,37 (t, 1H, J = 6,6 Hz), 5,94 (s, 2H), 2,31 (s, 3H); RMN de ^{13}C δ (DMSO) δ 162,4, 161,3, 160,7(d), 148,0, 145,9, 140,4, 136,6 (d), 134,4, 130,6, 130,3, 127,5, 127,3, 127,2, 126,7, 125,1, 122,6, 122,4, 122,3, 118,7 (d), 118,0, 105,1, 96,7 (d), 45,7, 14,4.
163	RMN de ^1H δ (CD $_3$ Cl) 8,00 (s, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,68 (t, 1H, J = 7,25 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,20 Hz), 7,45 (t, 1H, J = 7,57 Hz), 7,37 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 6,94 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 9,77 Hz), 6,66-6,64 (m, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,85 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,21 (s, 9H).
164	RMN de ^1H δ (CD $_3$ Cl) 8,02 (d, 1H, J = 8,20 Hz), 7,68 (t, 1H, J = 7,25 Hz), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H, J = 6,94, 1,6 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 7,25 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 7,57 Hz), 7,28 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, J = 10,09 Hz), 6,34 (t, 1H, J = 6,62 Hz), 5,99 (s, 2H), 5,89 (s, 2H), 5,72 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,24 (s, 9H), 1,03 (s, 9H).

ES 2 447 543 T3

180	RMN de ¹ H (400 MHz, D ₆ -DMSO), δ, 13,06 (a, 2 H), 11,79 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,55 (dd, 1 H, J = 1,8 y 6,7 Hz), 7,46 (d, 1 H, J = 11,0 Hz), 7,40 (dd, 1 H, J = 1,8 y 6,1 Hz), 7,34 (d, 1 H, J = 10,4 Hz), 7,31 (d, 1 H, J = 7,3 Hz), 7,04 (d, 1 H, J = 6,7 Hz), 6,32 (t, 1 H, J = 6,7 Hz), 5,87 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H). RMN de ¹³ C (125 MHz, D ₆ -DMSO, acoplado a F), δ 163,7, 162,2, 161,5, 161,0, 159,6, 159,0, 141,1, 137,3, 137,2, 135,1, 134,5, 128,4, 126,2, 123,3, 123,0, 123,0, 120,6, 120,4, 120,2, 120,1, 120,2, 119,4, 119,2, 118,0, 106,1, 106,1, 97,9, 97,7, 96,8, 96,6, 43,3, 43,3, 15,5, 15,5, 67,8, 25,9.
182	RMN de ¹ H δ (DMSO) δ 8,26 (d, 1H, J = 8,20 Hz), 7,87 (t, 1H, J = 8,20 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,63 (m, 2H), 7,51 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 7,25 Hz), 6,34 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 6,21 (s, 2H), 5,60 (s, 1H), 2,31 (s, 3H).
183	RMN de ¹ H δ (CD ₃ OD) δ 7,93 (d, 1H, J = 8,20 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 9,14 Hz), 7,50 (t, 1H, J = 7,25 Hz), 7,29-7,26 (m, 3H), 7,20 (d, 1H, J = 7,25 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 10,72 Hz), 6,35 (t, 1H, J = 6,30 Hz), 6,10 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 2,19 (s, 3H).
189	RMN de ¹ H (400 MHz, en dmsO-d6): δ 12,92 (1 H, s ancho), 11,77 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,30 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 1,95, 6,84 Hz), 7,46 (1H, d, J = 11,23 Hz), 7,39 (1H, d, J = 6,35 Hz), 7,29 (1H, d, J = 7,32 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 0,98, 8,30 Hz), 6,75 (2H, s ancho), 6,31 (1H, dd, J = 6,35, 6,84 Hz), 5,85 (2H, s), 2,26 (3H, s).
200	RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 12,83 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,63 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 2,29 (s, 6H).
202	RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,26 (s, 1H), 6,96 (dd, J = 6,9, 1,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 6,6, 1,9 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 5,79 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).
204	RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 11,48 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 6,10 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).
205	RMN de ¹ H (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 12,9 (s a, 1 H), 12,3 (s a, 1 H), 11,8 (s a, 1 H), 8,39 (d, J = 3,07 Hz, 1 H), 7,55 (c, J = 2,04 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 7,43 (d, J = 8,32 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 7,20 Hz, 1 H), 5,91 (s, 2 H), 2,29 (s, 3 H), EM encontrado para C ₂₄ H ₁₆ N ₄ O ₄ F ₂ : 463,3 (M+H) ⁺ .
212	RMN de ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD): δ 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,2 Hz, J = 6,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,8 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 1,9 Hz, J = 6,6 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,44 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).
213	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO): δ 13,01 (s a, 1H), 11,79 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 11 Hz), 7,40 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,35 (t, 1H, J = 6,2, 6,3 Hz), 5,9 (s, 2H), 2,28 (s, 3H). E.M encontrado: 476,3 (M+H) ⁺ .
216	RMN de ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD): δ 7,76 (dd, J = 2,2 Hz, J = 6,9 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 2,2 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,48 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).
217	RMN de ¹ H (400 MHz, en dmsO-d6): δ 11,78 (1H, s ancho), 7,95 (1H, d, J = 8,24 Hz), 7,85 (1H, s), 7,76 (2H, m), 7,62 (1H, dd, J = 1,65, 6,59 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 7,14, 7,69 Hz), 7,46 (1H, s), 7,42 (1H, dd, J = 1,65, 6,59 Hz), 7,14 (1H, s), 6,35 (1H, t, J = 6,59), 5,94 (2H, s), 2,38 (3H, s); CL-EM (IEN): calc. para C ₂₅ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ ⁺ [M+H] ⁺ 478,07, encontrado 477,96.
218	RMN de ¹ H (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 12,9 (s a, 1 H), 11,7 (s a, 1 H), 11,3 (s, 1 H), 11,2 (s, 1 H), 7,54 - 7,47 (m, 2 H), 7,42 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,35 - 7,31 (m, 2 H), 6,92 (d, J = 10,6 Hz, 1 H), 6,33 (t, J = 6,3 Hz), 5,79 (s, 2 H), 2,28 (s, 3 H), EM encontrado para C ₂₄ H ₁₆ N ₄ O ₅ F ₂ : 479,3 (M+H) ⁺ .
220	RMN de ¹ H (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 13,1 (s a, 1 H), 11,8 (s a, 1 H), 8,31 (d, J = 9,39 Hz, 1 H), 7,55-7,51 (m, 3 H), 7,43-7,253 (m, 1 H), 7,248 (s, 1 H), 7,20-6,38 (m, 1 H), 6,37-6,34 (m, 1 H), 5,95 (s, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), EM encontrado para C ₂₄ H ₁₆ N ₃ O ₅ F ₂ S: 480,3 (M+H) ⁺ .
221	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO): δ 12,88 (s a, 1H), 11,82 (s,1H), 8,05(dd, 1H, J = 5,6, 5,3 Hz), 7,70 (m, 2H), 7,62 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 11 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,21 (s, 1H), 6,35 (t, 1H, J = 6,2, 6,3 Hz) 5,92 (s, 2H), 2,30 (s, 3H). E.M encontrado: 480,3 (M+H) ⁺ .
222	RMN de ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD): δ 7,83 (dd, J = 6,0 Hz, J = 9,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,2 Hz, J = 6,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,5 Hz, J = 9,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 1,9 Hz, J = 6,3 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 6,98 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).
226	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO): δ 7,69 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,2 Hz, J = 6,9 Hz, 1H), 7,52 (J = 10,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 2,8 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,35 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).
230	RMN de ¹ H (500 MHz, d ₆ -DMSO): δ 13,0 (s a, 1 H), 11,8 (s a, 1 H), 7,53-7,48 (m, 2 H), 7,44-7,42 (m, 1 H), 7,39 (d, J = 7,62 Hz, 1 H), 6,34 (t, J = 6,60 Hz, 1 H), 5,93 (s, 2H), 3,29 (s, 3 H), 2,90 (s, 3 H), EM encontrado para C ₂₄ H ₁₇ N ₃ O ₅ F ₂ S: 498,3 (M+H) ⁺ .
231	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO): δ 12,88 (s a, 1H), 11,82 (s,1H), 8,05 (m, 2H), 7,61 (d, 1H, J = 6,62 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 11 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,26 (s, 1H), 6,37 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 5,92 (s, 2H), 2,30 (s, 3H). E.M encontrado: 498,3 (M+H) ⁺ .
238	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO): δ 7,70-7,67 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 1,9 Hz, J = 6,9 Hz, 1H), 7,53 (J = 11,0 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 2,2 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,35 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

246	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, sal de TFA), δ 12,11 (s, 1 H), 9,55 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 7,83-7,78 (m, 3 H), 7,63 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 7,59-7,56 (m, 2 H), 7,52 (d, 1 H, $J = 7,3$ Hz), 7,28 (s, 1 H), 6,51 (t, 1 H, $J = 6,6$ Hz), 5,92 (s, 2 H), 4,38 (t a, 2 H, $J = 4,7$ Hz), 3,25 (a, 2 H), 2,71 (s, 6 H), 2,33 (s, 3 H). RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$, acoplado a F), δ 162,3, 162,1, 161,8, 160,2, 149,1, 146,9, 141,6, 137,9, 137,8, 135,5, 135,4, 131,5, 131,2, 128,6, 128,3, 127,7, 126,5, 123,3, 123,2, 123,1, 120,5, 120,3, 118,8, 106,8, 98,1, 97,9, 59,4, 56,0, 47,0, 43,4, 15,6, 15,5.
254	RMN de ^1H δ (CDCl_3) 8,05 (d, 1H, 8,20 Hz), 7,70 (t, 1H, $J = 6,94$ Hz), 7,61-7,59 (m, 3H), 7,48 (t, 1H, $J = 7,57$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J = 7,25$ Hz), 7,32 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, $J = 10,09$ Hz), 6,37 (t, 1H, $J = 6,94$ Hz), 5,98 (s, 2H), 5,87 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,24 (s, 9H).
255	RMN de ^1H (500 MHz, DMSO): δ 7,66-7,63 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,57 ($J = 10,7$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,34 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 0,89 (s, 9H).
256	RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 11,52 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H, $J = 6,9, 2,2$ Hz), 7,49 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 7,4 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,22 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,5$ Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 10$ Hz) 6,42 (t, 1H, $J = 6,62$ Hz), 5,90 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,05 (s, 9H). E.M encontrado: Se descompone en lactona en condiciones de CLEM
257	RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,01 (d, 1H, $J = 8,19$ Hz), 7,67 (t, 1H, $J = 8,19$ Hz), 7,59 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H, $J = 6,9, 2,2$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J = 7,8, 7,2$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,27 (m, 1H) 6,87 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 6,32 (t, 1H, $J = 6,9, 6,6$ Hz), 5,99 (s, 2H), 5,88 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,24 (s, 9H), 1,03 (s, 9H). E.M encontrado: 690,4
258	RMN de ^1H (400 MHz, en dmsO-d_6): δ 12,87 (1 H, s ancho), 11,79 (1H, s ancho), 7,95 (1H, d, $J = 8,24$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 7,14, 8,24$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 6,59$ Hz), 7,54 (2H, m), 7,42 (1H, d, $J = 6,59$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 7,14$ Hz), 7,20 (1H, s), 6,35 (1H, t, $J = 6,59$ Hz), 5,92 (2H, s), 2,67 (2H, ABc, $J = 7,14, 7,69$ Hz), 1,16 (3H, t, $J = 7,14$ Hz); CL-EM (IEN): calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClFN}_3\text{O}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 476,12, encontrado 476,13.

Ejemplo 36

Ensayo de inhibición de la NS5B polimerasa del VHC

5

10

15

20

25

30

Un ARN heteropolimérico transcrito *in vitro* conocido como D-ARN o DCoH ha demostrado ser un molde eficaz para la NS5B polimerasa del VHC (S.-E. Behrens et al, EMBO J. 15: 12-22 (1996); documento WO 96/37619). Una versión de 75 oligómeros sintetizaba químicamente, denominada DCoH75, cuya secuencia se empareja con el extremo 3' del D-RNA, y un DCoH75ddC, en el que la citidina 3'-terminal de DCoH75 se reemplaza por didesoxicitidina, se utilizaron para ensayar la actividad enzimática NS5B, como se describe en Ferrari et al., 12^o Internacional Symposium on VHC and Related Viruses, P-306 (2005). Se produjo una enzima NS5B truncada en el aminoácido 21 C terminal soluble (NS5BDeltaCT21) y se purificó de *Escherichia coli* como una proteína de fusión marcada con polihistidina C terminal como se describe en Ferrari et al., J. Virol. 73:1649-1654 (1999). Un ensayo típico contenía Hepes 20 mM, pH 7,3, MgCl_2 10 mM, NaCl 60 mM, BSA 100 $\mu\text{g/ml}$, 20 unidades/ml de RNasin, DTT 7,5 mM, ATP/GTP/UTP 0,1 μM , CTP 0,026 μM , GAU 0,25 mM, molde de ARN 0,03 μM , [^{32}P]-CTP 2 $\mu\text{Ci/ml}$, DMSO al 2 % y enzima NS5B 30 o 150 nM. Las reacciones se incubaron a 22 °C durante 2 horas, después se detuvieron por adición de EDTA 150 mM, se lavaron en una placa de filtro DE81 en tampón fosfato sódico dibásico 0,5 M, pH 7,0, y se realizó el recuento usando un TopCount Packard después de la adición de cóctel de centelleo. La síntesis de polinucleótidos se controló mediante la incorporación de CTP radiomarcado. El efecto de los derivados de indol 2-carboxi sustituidos sobre la actividad polimerasa se evaluó añadiendo, a la mezcla de ensayo, diversas concentraciones de un derivado de indol 2-carboxi sustituido, típicamente en diluciones de 10 series con factor de dilución 2. Las concentraciones de partida de los derivados de indol variaban de 200 μM a 1 μM . Se determinó un valor de CI_{50} para el inhibidor, definido como la concentración del compuesto que proporciona una inhibición del 50 % de actividad polimerasa, ajustando los datos cpm a la ecuación de Hill $Y = 100 / (1 + 10^{((\text{LogCI}_{50}-X) \cdot \text{pendiente de Hill}))}$, donde X es el logaritmo de la concentración del compuesto e Y es el % de inhibición. Ferrari et al., 12^o Internacional Symposium on VHC and Related Viruses, P-306 (2005) describen con detalle este procedimiento de ensayo. Debe observarse que dicho ensayo, como se describe, es ilustrativo y no pretende limitar el alcance de la invención. El experto facultativo puede apreciar que, para determinar la eficacia de los compuestos y de las composiciones descritos en la invención, pueden realizarse modificaciones, incluyendo pero sin limitación, en el molde de ARN, cebador, nucleótidos, NS5B polimerasa y composición del tampón, para desarrollar ensayos similares que produzcan el mismo resultado.

Los datos de inhibición de la NS5B polimerasa para los derivados de indol 2-carboxi sustituidos de la presente invención se obtuvieron usando el método anterior y los valores de CI_{50} calculados variaron de aproximadamente 0,001 μM a aproximadamente 14.000 μM .

35

Ejemplo 37

Ensayo de replicón del VHC basado en células

40

Para medir la actividad anti-VHC basada en células de los derivados de indol 2-carboxi sustituidos de la presente

invencción, células de replicón se sembraron a 5000 células/pocillo en placas Nunc de 96 pocillos revestidas con colágeno I en presencia del derivado de indol 2-carboxi sustituido. A la mezcla de ensayo se añadieron diversas concentraciones de un derivado de indol 2-carboxi sustituido, típicamente en diluciones en 10 series con factor de dilución 2, la concentración de partida del compuesto variaba de 250 μM a 1 μM . En los medios de ensayo, la concentración final de DMSO fue del 0,5 % y la del suero bovino fetal fue del 5 %. Las células se recogieron el día 3 mediante la adición de tampón de lisis celular 1x (Ambion catálogo N° 8721). El nivel de ARN del replicón se midió usando PCR en tiempo real (ensayo Taqman). El amplicón se localizaba en 5B. Los cebadores de la PCR fueron: 5B.2F, ATGGACAGGCGCCCTGA; 5B.2R, TTGATGGGCAGCTTGGTTTC, la secuencia sonda era CACGCCATGCGCTGCGG marcada con FAM. Se usó ARN de GAPDH como control endógeno y se amplificó en la misma reacción que NS5B (PCR múltiple) usando cebadores y sonda marcada con VIC recomendado por el fabricante (PE Applied Biosystem). Las reacciones de la RT-PCR en tiempo real se desarrollaron sobre un sistema de detección de secuencias ABI PRISM 7900HT usando el siguiente programa: 48 °C durante 30 minutos, 95 °C durante 10 minutos, 40 ciclos de 95 °C durante 15 segundos, 60 °C durante 1 minuto. Los valores ΔCT ($\text{CT}_{5\text{B}} - \text{CT}_{\text{GAPDH}}$) se representaron gráficamente frente a la concentración del compuesto de ensayo y se ajustaron al modelo de respuesta a la dosis sigmoidal usando Xlfit4 (MDL). La CE_{50} se definió como la concentración de inhibidor necesaria para conseguir $\Delta\text{CT} = 1$ sobre la línea basal proyectada; la CE_{90} como la concentración necesaria para conseguir $\Delta\text{CT} = 3,2$ sobre la línea basal. Como alternativa, para cuantificar la cantidad absoluta de ARN del replicón, se estableció una curva patrón incluyendo, en el ensayo Taqman, transcritos de T7 diluidos en serie de ARN del replicón. Todos los reactivos Taqman procedían de PE Applied Biosystems. Dicho procedimiento de ensayo se describió con detalle, por ejemplo, en Malcolm et al, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 50: 1013-1020 (2006).

Los datos de ensayo de replicón del VHC para los derivados de indol 2-carboxi sustituidos de la presente invencción se obtuvieron usando el método anterior y los valores de CE_{50} calculados variaron de aproximadamente 0,001 μM a aproximadamente 14.000 μM .

Usos de los derivados de indol 2-carboxi sustituidos

Los derivados de indol 2-carboxi sustituidos son útiles en medicina humana y veterinaria para el tratamiento o la prevención en un paciente de una infección viral o un trastorno relacionado con virus. De acuerdo con la invencción, los derivados de indol 2-carboxi sustituidos pueden administrarse a un paciente que necesite tratamiento o prevención de una infección viral o un trastorno relacionados con virus.

Tratamiento o prevención de una infección viral

Los derivados de indol 2-carboxi sustituidos pueden usarse para tratar o prevenir una infección viral. En una realización, los derivados de indol 2-carboxi sustituidos pueden ser inhibidores de replicación viral. En una realización específica, los derivados de indol 2-carboxi sustituidos pueden ser inhibidores de replicación del VHC. Por consiguiente, los derivados de indol 2-carboxi sustituidos son útiles para el tratamiento de enfermedades virales y trastornos relacionados con la actividad de un virus, tal como la polimerasa del VHC.

Ejemplos de infecciones virales que pueden tratarse o prevenirse usando los métodos presentes incluyen, pero sin limitación, infección de hepatitis A, infección de hepatitis B e infección de hepatitis C.

En una realización, la infección viral es infección de hepatitis C.

En una realización, la infección de hepatitis C es hepatitis C aguda En otra realización, la infección de hepatitis C es hepatitis C crónica

Las composiciones y combinaciones de la presente invencción pueden ser útiles para el tratamiento de un paciente que padece infección relacionada con cualquier genotipo del VHC. Los tipos o subtipos del VHC pueden diferir en cuanto a su antigenicidad, nivel de viremia, gravedad de enfermedad producida y respuesta a terapia con interferón como describen Holland et al., Pathology, 30(2):192-195 (1998). La nomenclatura expuesta en Simmonds et al., J. Gen. Virol, 74 (Pt11):2391-2399 (1993) se usa ampliamente y clasifica aislados en seis genotipos principales, del 1 al 6, con dos o más subtipos relacionados, por ejemplo, 1a, 1b. Se han propuesto genotipos 7-10 y 11 adicionales, sin embargo la base filogenética sobre la que se basa esta clasificación se ha cuestionado, y por tanto los aislados de los tipos 7, 8, 9 y 11 se han resignado como tipo 6 y los aislados de tipo 10 se han reasignado como tipo 3 (véase Lamballerie et al, J Gen Virol, 78 (Pt1): 45-51 (1997)). Los genotipos principales se han identificado por tener similitudes de secuencia de entre el 55 y el 72 % (media 64,5 %) y los subtipos dentro de los tipos por tener una similitud del 75 % - 86 % (media 80 %) cuando se secuencian en la región NS-5 (véase Simmonds et al., J. Gen. Virol, 75 (Pt 5): 1053-1061 (1994)).

Tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con virus

Los derivados de indol 2-carboxi sustituidos pueden usarse para tratar o prevenir un trastorno relacionado con virus. Por consiguiente, los derivados de indol 2-carboxi sustituidos son útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con la actividad de un virus, tal como inflamación hepática o cirrosis. Los trastornos relacionados con

virus incluyen, pero sin limitación, trastornos relacionados con polimerasa dependiente de ARN y trastornos relacionados con infección por VHC.

Tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con polimerasa dependiente de ARN

5 Los derivados de indol 2-carboxi sustituidos son útiles para el tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con polimerasa dependiente de ARN (RdRp) en un paciente. Dichos trastornos incluyen infecciones virales en la que los virus infecciosos contienen una enzima RdRp.

Tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con infección por VHC

10 Los derivados de indol 2-carboxi sustituidos también pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con una infección por VHC. Son ejemplos de dichos trastornos que los que incluyen, pero sin limitación, cirrosis, hipertensión portal, ascitis, dolor óseo, varices, ictericia, encefalopatía hepática, tiroiditis, porfiria cutánea tardía, crioglobulinemia, glomerulonefritis, síndrome de sicca, trombocitopenia, liquen plano y diabetes mellitus.

Terapia de combinación

20 En otra realización, los métodos de la presente invención para el tratamiento o prevención de una infección viral pueden comprender adicionalmente la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales que no son derivados de indol 2-carboxi sustituidos.

En una realización, el agente terapéutico adicional es un agente antiviral.

25 En otra realización, el agente terapéutico adicional es un agente inmunomodulador, tal como un agente inmunosupresor.

30 Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona el tratamiento de una infección viral en un paciente que comprende administrar al paciente: (i) al menos un derivado de indol 2-carboxi sustituido, o una sal, solvato, éster o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable y (ii) al menos otro agente antiviral que es distinto de un derivado de indol 2-carboxi sustituido, en el que las cantidades administradas son, en conjunto, eficaces para tratar o prevenir una infección viral.

35 Cuando se administra una terapia de combinación de la invención a un paciente, los agentes terapéuticos en la combinación, o una composición o composiciones farmacéuticas que comprenden los agentes terapéuticos, pueden administrarse en cualquier orden tal como, por ejemplo, secuencialmente, a la vez, juntos, simultáneamente y similar. Las cantidades de los diversos compuestos activos en dicha terapia de combinación pueden ser cantidades diferentes (cantidades de dosificación diferentes) o cantidades iguales (cantidades de dosificación iguales). Por tanto, con fines ilustrativos no limitantes, un derivado de indol 2-carboxi sustituido y un agente terapéutico adicional pueden estar presentes en cantidades fijas (cantidades de dosificación) en una sola unidad de dosificación (por ejemplo, una cápsula, un comprimido y similar). Un ejemplo comercial de dicha una sola unidad de dosificación que contiene cantidades fijas de dos compuestos activos diferentes es VYTORIN® (disponible en Merck Schering-Plough Pharmaceuticals, Kenilworth, Nueva Jersey).

45 En una realización, el al menos un derivado de indol 2-carboxi sustituido se administra en el momento en el que el agente (o agentes) antiviral adicional ejerce su efecto profiláctico o terapéutico, o viceversa.

50 En otra realización, el al menos un derivado de indol 2-carboxi sustituido y el agente (o agentes) antiviral se administran en dosis normalmente empleadas cuando dichos agentes se usan como monoterapia para tratar una infección viral.

55 En otra realización, el al menos un derivado de indol 2-carboxi sustituido y el agente (o agentes) antiviral adicional se administran en dosis más bajas que las dosis normalmente empleadas cuando dichos agentes se usan como monoterapia para tratar una infección viral.

En otra realización adicional, el al menos un derivado de indol 2-carboxi sustituido y el agente (o agentes) antiviral adicional actúan sinérgicamente y se administran en dosis más bajas que las dosis normalmente empleadas cuando dichos agentes se usan como monoterapia para tratar una infección viral.

60 En otra realización, el al menos un derivado de indol 2-carboxi sustituido y el agente (o agentes) antiviral adicional están presentes en la misma composición. En una forma realización, esta composición es adecuada para administración oral. En otra realización, esta composición es adecuada para administración intravenosa.

65 Las infecciones virales y los trastornos relacionados con virus que pueden tratarse o prevenirse usando los métodos de terapia de combinación de la presente invención incluyen, pero sin limitación, los indicados anteriormente.

En una realización, la infección viral es infección por VHC.

El al menos un derivado de indol 2-carboxi sustituido y el agente (o agentes) antiviral adicional pueden actuar aditivamente o sinérgicamente. Una combinación sinérgica puede permitir el uso de dosificaciones más bajas de uno o más agentes y/o una administración menos frecuente de uno o más agentes de una terapia de combinación. Una dosificación más baja o una administración menos frecuente de uno o más agentes pueden disminuir la toxicidad de la terapia sin reducir la eficacia de la misma.

En una realización, la administración de al menos un derivado de indol 2-carboxi sustituido y el agente (o agentes) antiviral adicional pueden inhibir la resistencia de una infección viral contra estos agentes.

Ejemplos no limitantes de otros agentes terapéuticos útiles en las presentes composiciones y métodos incluyen un inhibidor de polimerasa del VHC, un interferón, un nucleósido, un inhibidor de la replicación viral, un agente antisentido, una vacuna terapéutica, un inhibidor de proteasa viral, un inhibidor de la producción de viriones, una terapia con anticuerpos (monoclonales o policlonales) y cualquier agente útil para el tratamiento de un trastorno relacionado con polimerasa dependiente de ARN.

En una realización, el otro agente antiviral es un inhibidor de proteasa viral.

En otra realización, el otro agente antiviral es un inhibidor de proteasa del VHC.

En otra realización, el otro agente antiviral es un interferón.

En otra realización adicional, el agente antiviral es un inhibidor de la replicación viral.

En una realización, el otro agente antiviral es un inhibidor de la replicación viral, que es un inhibidor de replicasa del VHC.

En otra realización, el otro agente antiviral es un agente antisentido.

En otra realización, el otro agente antiviral es una vacuna terapéutica.

En una realización adicional, el otro agente antiviral es un inhibidor de la producción de viriones.

En otra realización, el otro agente antiviral es una terapia con anticuerpos.

En otra realización, los otros agentes antivirales comprenden un inhibidor de proteasa y un inhibidor de polimerasa.

En otra realización adicional, los otros agentes antivirales comprenden un inhibidor de proteasa y un agente inmunosupresor.

En otra realización adicional, los otros agentes antivirales comprenden un inhibidor de polimerasa y un agente inmunosupresor.

En una realización adicional, los otros agentes antivirales comprenden un inhibidor de proteasa, un inhibidor de polimerasa y un agente inmunosupresor.

En otra realización, el otro agente es ribavirina.

Los inhibidores de polimerasa del VHC útiles en los presentes métodos y composiciones incluyen, pero sin limitación, VP-19744 (Wyeth/ViroPharma), VHC-796 (Wyeth/ViroPharma), NM-283 (Idenix/Novartis), R-1626 (Roche), MK-0608 (Merck), A848837 (Abbott), GSK-71185 (Glaxo SmithKline), XTL-2125 (XTL Biopharmaceuticals) y los descritos en Ni et al, Current Opinion in Drug Discovery and Development, 7 (4): 446 (2004); Tan et al., Nature Reviews, 1:867 (2002); y Beaulieu et al., Current Opinion in Investigational Drugs, 5:838 (2004).

Los interferones útiles en los presentes métodos y composiciones incluyen, pero sin limitación, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfacon-1 y conjugados de PEG-interferón alfa. Los "conjugados de PEG-interferón alfa" son moléculas de interferón alfa unidas covalentemente a una molécula de PEG. Los conjugados de PEG- interferón alfa ilustrativos incluyen interferón alfa-2a (Roferon™, Hoffman La-Roche, Nutley, Nueva Jersey) en forma de interferón alfa-2a pegilado (por ejemplo, como el comercializado con la marca registrada Pegasys™), interferón alfa-2b (Intron™, de Schering-Plough Corporation) en forma de interferón alfa-2b pegilado (por ejemplo, como el comercializado con la marca registrada PEG-Intron™), interferón alfa-2c (Berofer Alfa™, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemania), polipéptidos de fusión de interferón alfa, o interferón consenso, como se define por determinación de una secuencia consenso de interferones alfa de origen natural (Infergen™, Amgen, Thousand Oaks, California).

Los agentes de terapia con anticuerpos útiles en los presentes métodos y composiciones incluyen, pero sin limitación,

anticuerpos específicos contra IL-10 (tales como los descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° US2005/0101770, el anticuerpo 12G8 humanizado, un anticuerpo monoclonal humanizado contra IL-10 humana, los plásmidos que contienen los ácidos nucleicos que codifican las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo 12G8 humanizado, se depositaron en la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) como números de registro PTA-5923 y PTA-5922 respectivamente), y similares). Los inhibidores de proteasa viral útiles en los presentes métodos y composiciones incluyen, pero no sin limitación, inhibidores de NS3 serina proteasa (incluyendo, pero sin limitación, los descritos en las Patentes de Estados Unidos Nos. 7.012.066, 6.914.122, 6.911.428, 6.846.802, 6.838.475, 6.800.434, 5.017.380, 4.933.443, 4.812.561 y 4.634.697 y en las publicaciones de Patentes de Estados Unidos Nos. US20020160962, US20050176648 y US20050249702), inhibidores de proteasa del VHC (por ejemplo, SCH503034 (Schering-Plough), VX-950 (Vertex), GS-9132 (Gilead/Achillion), ITMN-191 (InterMune/Roche)), amprevir, atazanavir, fosemprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir y TMC114.

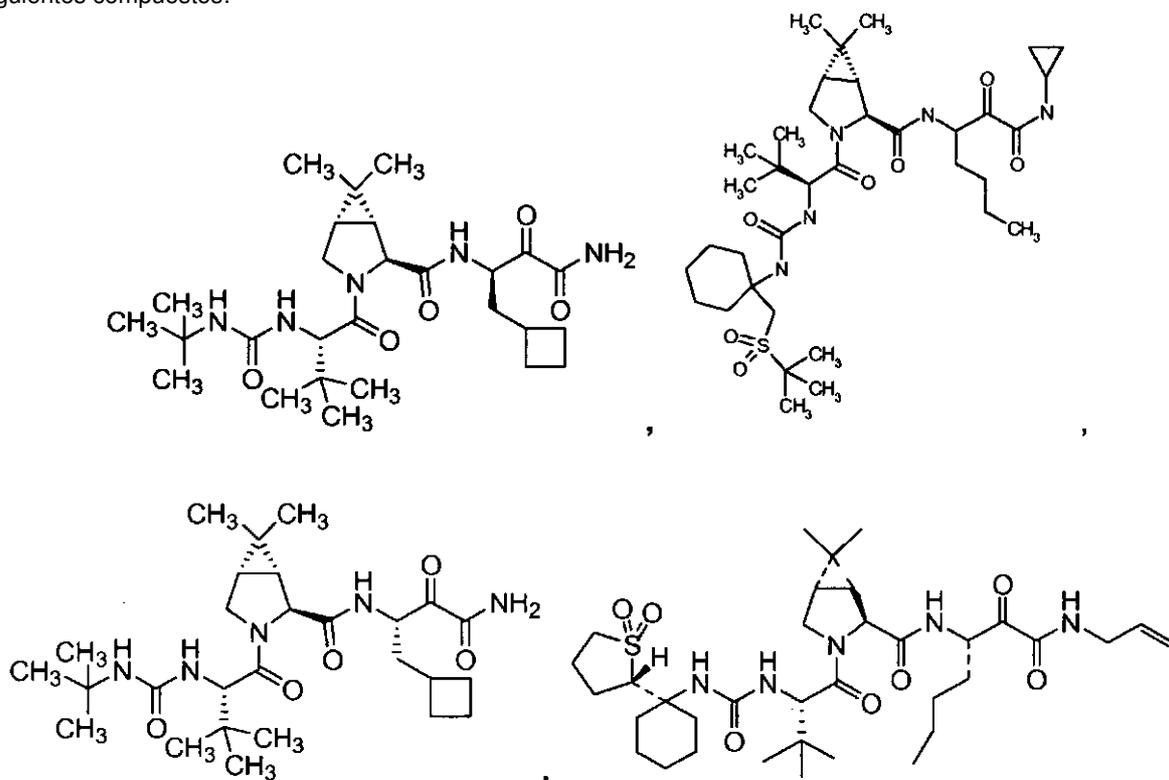
Los inhibidores de replicación viral útiles en los presentes métodos y composiciones incluyen, pero sin limitación, inhibidores de replicasa del VHC, inhibidores de NS3 helicasa, inhibidores de NS5A, ribavirina, viremida, A-831 (Arrow Therapeutics); un agente antisentido o una vacuna terapéutica.

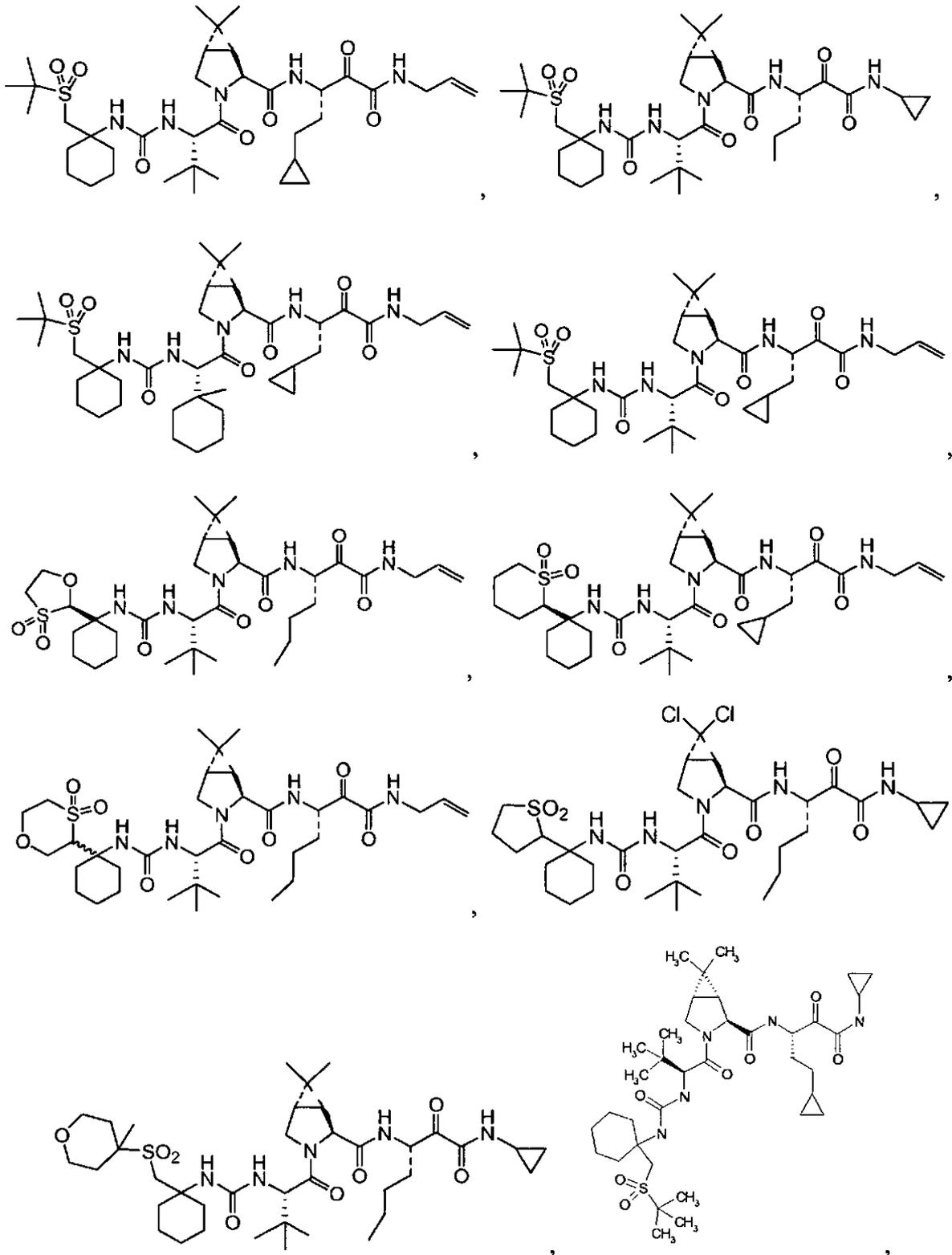
En una realización, los inhibidores de replicación viral útiles en los presentes métodos y composiciones incluyen, pero sin limitación, inhibidores de NS3 helicasa o inhibidores de NS5A.

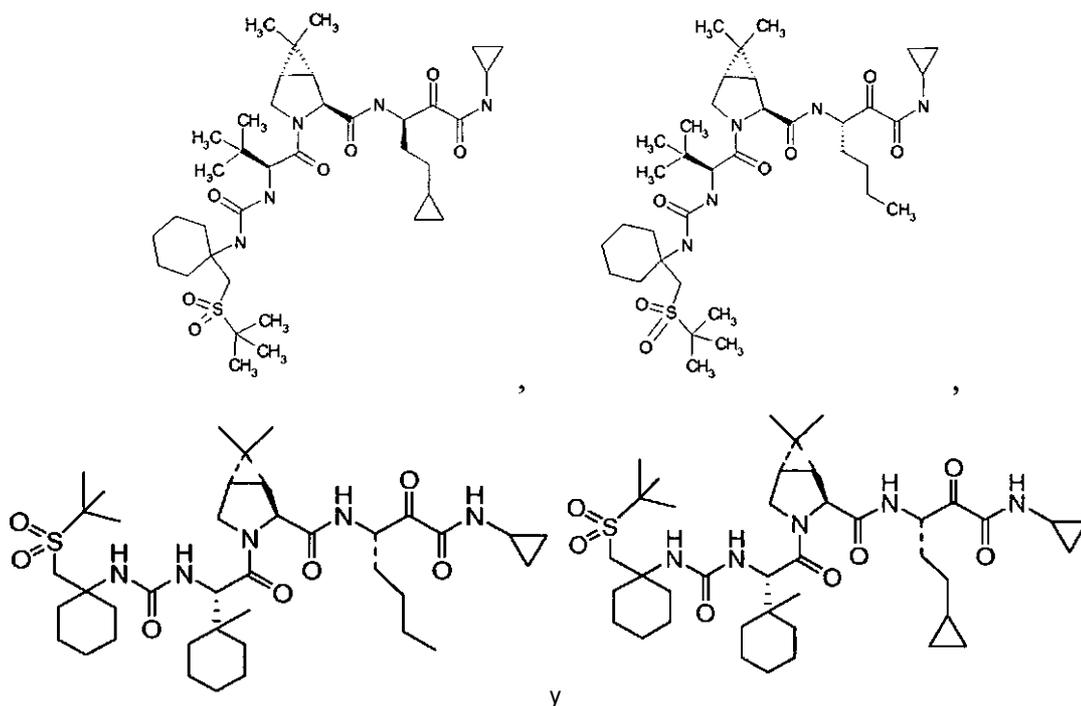
Ejemplos de inhibidores de proteasa útiles en los presentes métodos incluyen, pero sin limitación, un inhibidor de proteasa del VHC y un inhibidor de NS-3 serina proteasa

Ejemplos de inhibidores de proteasa del VHC útiles en los presentes métodos incluyen, pero sin limitación, los descritos en Landro et al., *Biochemistry*, 36 (31):9340-9348 (1997); Ingallinella et al., *Biochemistry*, 37 (25):8906-8914 (1998); Linàs-Brunet et al., *Bioorg Med. Chem. Lett*, 8 (13):1713-1718 (1998); Martin et al., *Biochemistry*, 37 (33):11459-11468 (1998); Dimasi et al., *J. Virol*, 71 (10):7461-7469 (1997); Martin et al., *Protein Eng.*, 10 (5):607-614 (1997); Elzouki et al., *J Hepat*, 27 (1):42-48 (1997); *BioWorld Today*, 9 (217): 4 (10 de noviembre 1998); Publicaciones de Patente Nos US2005/0249702 y US 2007/0274951 y Publicaciones internacionales Nos WO 98/14181; WO 98/17679, WO 98/17679, WO 98/22496, WO 99/07734 y WO 05/087731.

Otros ejemplos de inhibidores de proteasa del VHC útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, los siguientes compuestos:







5 Ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos útiles en los presentes métodos incluyen, pero sin limitación, Levovirin™ (ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California), VP 50406™ (Viropharma, Incorporated, Exton, Pensilvania), ISIS 14803™ (ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, California), Heptazyme™ (Ribozyme Pharmaceuticals, Boulder, Colorado), VX-950™ (Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts), Thymosin™ (SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, California), Maxamine™ (Maxim Pharmaceuticals, San Diego, California), NKB-122 (Jenken Bioscience Inc., Carolina del Norte), mycophenolate mofetil (Hoffman-LaRoche, Nutley, Nueva Jersey).

10 La dosis y el régimen de dosificación de los otros agentes utilizados en terapias de combinación de la presente invención para el tratamiento o prevención de una infección viral pueden determinarse por el médico tratante, teniendo en cuenta la dosis y el régimen de dosificación autorizados en el prospecto de envase; la edad, sexo y salud general del paciente y el tipo y gravedad de la infección viral o enfermedad o trastorno relacionados. Cuando se administran en combinación, el derivado (o derivados) de indol 2-carboxi sustituido y el otro agente (o agentes) para el tratamiento de enfermedades o afecciones indicadas anteriormente pueden administrarse simultáneamente (es decir, en la misma composición o en composiciones distintas una después de otra) o secuencialmente. Esto es particularmente útil cuando los componentes de la combinación se proporcionan en diferentes programas de dosificación, por ejemplo, un componente se administra una vez al día y el otro cada seis horas, o cuando las composiciones farmacéuticas preferidas son diferentes, por ejemplo, una es un comprimido y la otra es una cápsula. Por lo tanto resulta ventajoso un kit que comprenda las formas de dosificación separadas.

25 Generalmente, cuando una dosificación diaria total del al menos un derivado de indol 2-carboxi sustituido y el agente (o agentes) antiviral adicional, se administra como terapia de combinación, puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2000 mg al día, aunque se producirán necesariamente variaciones dependiendo de la diana de la terapia, del paciente y de la vía de administración. En una realización, la dosificación es de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/día, administrada en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas. En otra realización, la dosificación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg/día, administrada en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas. En otra realización adicional, la dosificación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/día, administrada en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas. En otra realización más, la dosificación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/día, administrada en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas. En una realización adicional, la dosificación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/día, administrada en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas. En otra realización, la dosificación es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1500 mg/día, administrada en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas. En otra realización más, la dosificación es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 mg/día, administrada en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas. En otra realización adicional, la dosificación es de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg/día, administrada en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas.

40 En una realización, cuando el otro agente terapéutico es INTRON-A interferón alfa 2b (disponible en el comercio de Schering-Plough Corp.), este agente se administra por inyección subcutánea a 3MIU (12 mcg)/0,5ml/TVS durante 24 o 48 semanas para la primera vez de tratamiento.

En otra realización, cuando el otro agente terapéutico es PEG-INTRON interferón alfa 2b pegilado (disponible en el comercio de Schering-Plough Corp.), este agente se administra por inyección subcutánea a 1,5 mcg/kg/semana, dentro de un intervalo de 40 a 150 mcg/semana, durante al menos 24 semanas.

5 En otra realización, cuando el otro agente terapéutico es ROFERON A interferón alfa 2a (disponible en el comercio de Hoffmann-La Roche), este agente se administra por inyección subcutánea o intramuscular a 3MUI (11,1 mcg/ml)/ TVS durante al menos de 48 a 52 semanas, o como alternativa a 6MUI/TVS durante 12 semanas seguido de 3MUI/TVS durante 36 semanas.

10 En otra realización adicional, cuando el otro agente terapéutico es PEGASUS interferón alfa 2a pegilado (disponible en el comercio de Hoffmann-La Roche), este agente se administra por inyección subcutánea a 180 mcg/1 ml o 180 mcg/0,5 ml, una vez a la semana durante al menos 24 semanas.

15 En otra realización más, cuando el otro agente terapéutico es INFERGEN interferón alfacon-1 (disponible en el comercio de Amgen), este agente se administra por inyección subcutánea a 9 mcg/TVS durante 24 semanas para la primera vez de tratamiento y hasta 15 mcg/TVS durante 24 semanas para un tratamiento que no responde o recaída.

20 En una realización adicional, cuando el otro agente terapéutico es ribavirina (disponible en el comercio como REBETOL ribavirina de Schering-Plough o COPEGUS ribavirina de Hoffmann-La Roche), este agente se administra a una dosificación diaria de aproximadamente 600 a aproximadamente 1400 mg/día durante al menos 24 semanas.

25 En una realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un inhibidor de proteasa del VHC, un inhibidor de replicasa del VHC, un nucleósido, un interferón, un interferón pegilado y ribavirina. Las terapias de combinación pueden incluir cualquier combinación de estos agentes terapéuticos adicionales.

30 En otra realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con un agente terapéutico adicional seleccionado de un inhibidor de proteasa del VHC, un inhibidor de replicasa del VHC, un nucleósido, un interferón, un interferón pegilado y ribavirina.

35 En otra realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un inhibidor de proteasa del VHC, un inhibidor de replicasa del VHC, un nucleósido, un interferón, un interferón pegilado y ribavirina.

40 En otra realización adicional, uno o más compuestos de la presente invención se administran con dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un inhibidor de proteasa del VHC, un inhibidor de replicasa del VHC, un nucleósido, un interferón, un interferón pegilado, y ribavirina. En una realización específica, uno o más compuestos de la presente invención se administran con un inhibidor de proteasa del VHC y ribavirina. En otra realización específica, uno o más compuestos de la presente invención se administran con interferón pegilado y ribavirina.

45 En otra realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con tres agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un inhibidor de proteasa del VHC, un inhibidor de replicasa del VHC, un nucleósido, un interferón, un interferón pegilado y ribavirina.

50 En una realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un inhibidor de polimerasa del VHC, un inhibidor de proteasa viral, un interferón y un inhibidor de la replicación viral. En otra realización, uno o más compuestos de la presente invención se administran con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un inhibidor de polimerasa del VHC, un inhibidor de proteasa viral, un interferón y ribavirina. En una realización, un compuesto de la presente invención se administra con un agente terapéutico adicional seleccionado de un inhibidor de polimerasa del VHC, un inhibidor de proteasa viral, un interferón y un inhibidor de la replicación viral. En otra realización, un compuesto de la presente invención se administra con dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un inhibidor de polimerasa del VHC, un inhibidor de proteasa viral, un interferón y un inhibidor de la replicación viral. En otra realización, un compuesto de la presente invención se administra con ribavirina. En otra realización adicional, un compuesto de la presente invención se administra con ribavirina y otro agente terapéutico. En otra realización adicional, un compuesto de la presente invención se administra con ribavirina y otro agente terapéutico, en el que el otro agente terapéutico se selecciona de un inhibidor de polimerasa del VHC, un inhibidor de proteasa viral, un interferón y un inhibidor de la replicación viral.

60 **Composiciones y administración**

Debido a su actividad, los derivados de indol 2-carboxi sustituidos son útiles en medicina veterinaria y humana. Como se ha descrito anteriormente, los derivados de indol 2-carboxi sustituidos son útiles para el tratamiento o prevención de una infección viral o un trastorno relacionado con virus en un paciente que lo necesite.

65

5 Cuando los derivados de indol 2-carboxi sustituidos se administran a un paciente, estos pueden administrarse como un componente de una composición que comprenda un vehículo o un transportador farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de al menos un derivado de indol 2-carboxi sustituido y un transportador farmacéuticamente aceptable. En las composiciones farmacéuticas y en los métodos de la presente invención, los ingredientes activos se administrarán típicamente en mezcla con materiales transportadores adecuados seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración deseada, es decir, comprimidos, cápsulas (con carga sólida, semisólida o líquida) orales, polvos para constitución, geles orales, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones y similares, y coherentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimidos o 10 cápsulas, el componente farmacológico activo puede combinarse con cualquier transportador inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, talco, manitol, alcohol etílico (formas líquidas) y similares. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden comprender de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de la composición de la invención. Los 15 comprimidos, polvos, obleas y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólida adecuadas para administración oral.

Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, 20 azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Entre los lubricantes que pueden mencionarse para su uso en estas formas de dosificación, se incluyen ácido bórico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similar. Los disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma guar y similar. Cuando sea apropiado también pueden incluirse edulcorantes, aromatizantes y conservantes.

25 Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y pueden incluir soluciones acuosas o soluciones acuosas con propilenglicol para inyección parenteral.

30 Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable, tal como un gas inerte comprimido.

35 También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a transformarse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

40 Para preparar supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y, mediante agitación, el ingrediente activo se dispersa homogéneamente en su interior. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y de este modo se solidifica.

45 Los derivados de indol 2-carboxi sustituidos de la presente invención también pueden administrarse por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de tipo matriz o depósito, como son convencionales en la técnica para esta finalidad.

50 Adicionalmente, las composiciones de la presente invención pueden formularse en forma de liberación sostenida para proporcionar la tasa de liberación controlada de cualquiera de uno o más de los componentes o ingredientes activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, actividad anti-inflamatoria y similar. Las formas de dosificación que son adecuadas para la liberación sostenida incluyen comprimidos estratificados que contienen capas de diversas tasas de disgregación o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y conformados en forma de comprimidos o cápsulas que contienen dichas matrices poliméricas porosas impregnadas o 55 encapsuladas.

En una realización, uno o más derivados de indol 2-carboxi sustituidos se administran por vía oral.

En otra realización, uno o más derivados de indol 2-carboxi sustituidos se administran por vía intravenosa.

60 En otra realización, uno o más derivados de indol 2-carboxi sustituidos se administran por vía tópica.

En otra realización adicional, uno o más derivados de indol 2-carboxi sustituidos se administran por vía sublingual.

65 En una realización, una preparación farmacéutica que comprende al menos un derivado de indol 2-carboxi sustituido está en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el propósito deseado.

Las composiciones pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y las presentes composiciones pueden contener, en una realización, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 99 % del derivado (o derivados) de indol 2-carboxi sustituido por peso o volumen. En diversas realizaciones, las presentes composiciones pueden contener, en una realización, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 70 % o de aproximadamente 5 % a aproximadamente 60 % del derivado (o derivados) de indol 2-carboxi sustituido por peso o volumen.

La cantidad de derivado de indol 2-carboxi sustituido en una dosis de preparación unitaria puede variar o ajustarse de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg. En diversas realizaciones, la cantidad es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg, de 100 mg a aproximadamente 200 mg, de 500 mg a aproximadamente 2000 mg, de 100 mg a aproximadamente 1000 mg y de 1 mg a aproximadamente 500 mg.

Por conveniencia, si se desea, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día. En una realización, la dosificación diaria se administra en una porción. En otra realización, la dosificación diaria total se administra en dos dosis divididas durante un período de 24 horas. En otra realización, la dosificación diaria total se administra en tres dosis divididas durante un período de 24 horas. En otra realización adicional, la dosificación diaria total se administra en cuatro dosis divididas durante un período de 24 horas.

La cantidad y frecuencia de administración de los derivados de indol 2-carboxi sustituidos se regulará de acuerdo con el criterio del médico tratante teniendo en cuenta factores tales como, la edad, la afección y el tamaño del paciente, así como la gravedad de los síntomas que van a tratarse. Generalmente, una dosificación diaria total del derivado de indol 2-carboxi sustituido varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2000 mg al día, aunque necesariamente se producirán variaciones dependiendo de la diana de la terapia, del paciente y de la vía de administración. En una realización, la dosificación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg/día, administrada en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas. En otra realización, la dosificación es de aproximadamente 10 a aproximadamente 2000 mg/día, administrada en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas. En otra realización, la dosificación es de aproximadamente 100 a aproximadamente 2000 mg/día, administrada en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas. En otra realización adicional, la dosificación es de aproximadamente 500 a aproximadamente 2000 mg/día, administrada en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas.

Las composiciones de la invención también pueden comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales, seleccionados de los indicados anteriormente en el presente documento. Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona composiciones que comprenden: (i) al menos un derivado de indol 2-carboxi sustituido o una sal, solvato, éster o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable; (ii) uno o más agentes terapéuticos adicionales que no son un derivado de indol 2-carboxi sustituido; y (iii) un transportador farmacéuticamente aceptable, en el que las cantidades en la composición son en su conjunto eficaces para tratar una infección viral o un trastorno relacionado con virus.

Kits

En un aspecto, la presente invención proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un derivado de indol 2-carboxi sustituido, o una sal un o solvato farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto y un transportador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto la presente invención proporciona un kit que comprende una cantidad de al menos un derivado de indol 2-carboxi sustituido, o una sal un o solvato farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto y una cantidad de al menos un agente terapéutico adicional indicado anteriormente, en el que las cantidades de los dos o más ingredientes producen un efecto terapéutico deseado.

cada vez que aparece R^{12} , es independientemente H, halo, -N(alquilo)₂, -OH, -O-alquilo, alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, o dos grupos R^{12} , junto con los átomos de carbono a los que están acoplados, se unen para formar un grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo o C=O;

R^{13} es H, F, Br o Cl;

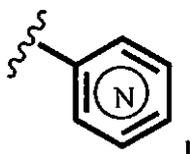
5 R^{14} representa hasta 4 sustituyentes opcionales y adicionales, cada uno seleccionado independientemente entre alquilo, cicloalquilo, CF₃, -CN, halo, -O-alquilo, -O-haloalquilo, -NHSO₂-alquilo, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂-alquilo, -SO₂NH-alquilo, -S-alquilo, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-alquilo, -C(O)O-alquilo, -C(O)-heterocicloalquilo y heteroarilo;

10 cada vez que aparece R^{15} es independientemente alquilo, cicloalquilo, CF₃, -CN, halo, -O-alquilo, -O-haloalquilo, -NHSO₂-alquilo, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂-alquilo, -SO₂NH-alquilo, -S-alquilo, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-alquilo, -C(O)O-alquilo, -C(O)-heterocicloalquilo o heteroarilo;

15 cada vez que aparece R^{30} es independientemente, H, halo, -N(alquil)₂, -OH, -O-alquilo, -O-haloalquilo, alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, o dos grupos R^{30} adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están acoplados, se unen para formar un anillo de 3 a 7 miembros seleccionado entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo;

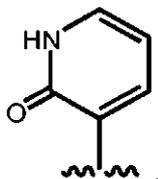
cada vez que aparece q, es independientemente un número entero que varía de 0 a 4;

cada vez que aparece r, es independientemente un número entero que varía de 1 a 4; y



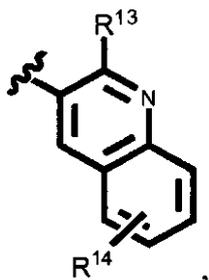
20 representa un grupo piridilo, en el que el átomo de nitrógeno del anillo puede estar en cualquiera de las cinco posiciones de átomo de anillo sin sustituir.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^3 es:



25 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^1 es -CH₂-.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^{10} es:



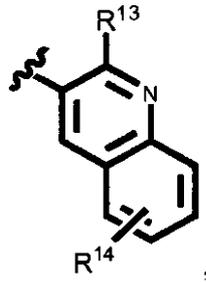
30 en el que R^{13} es Cl y R^{14} representa hasta 4 sustituyentes opcionales y adicionales, cada uno seleccionado independientemente entre alquilo, cicloalquilo o halo.

5. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^4 y R^7 son cada uno H.

35 6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, alquilo, halo o haloalquilo.

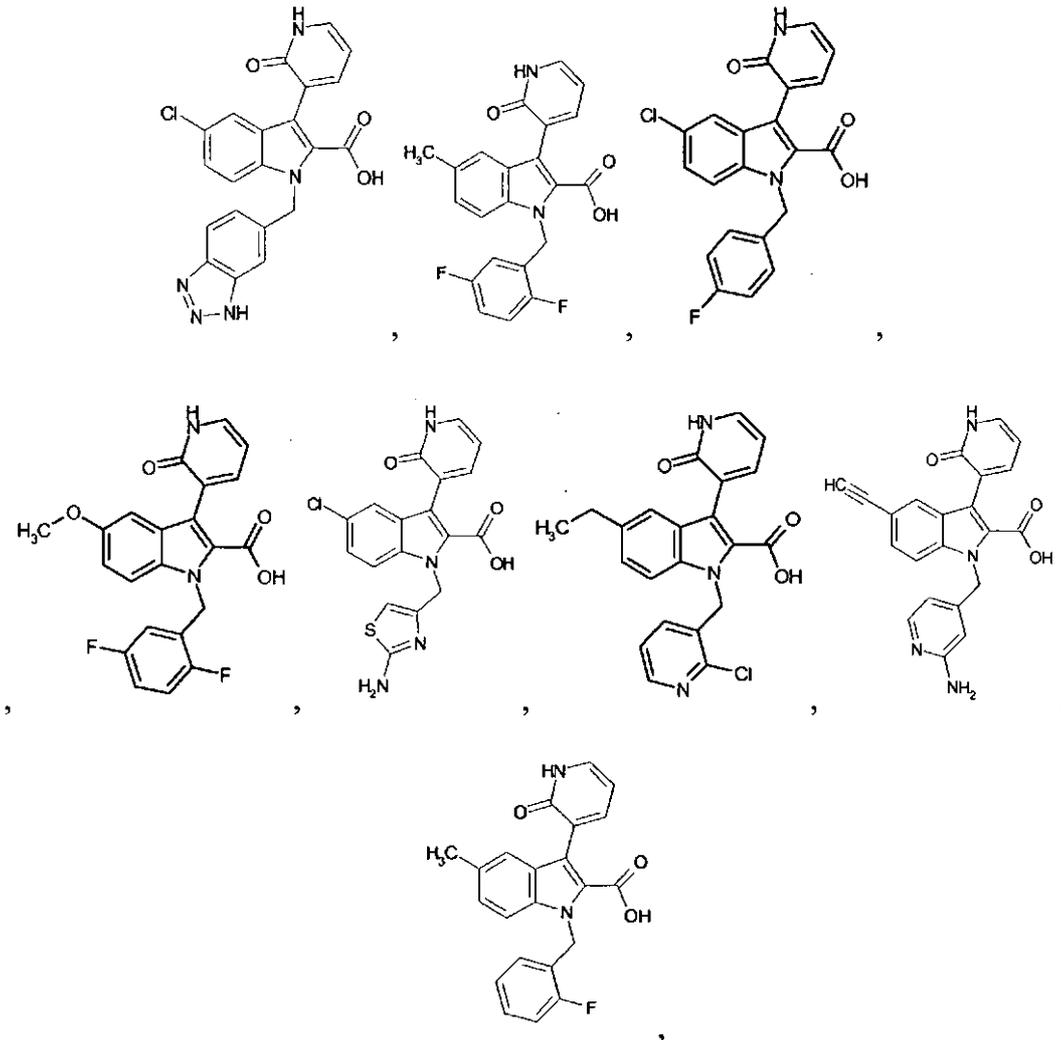
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R^5 y R^6 son cada uno independientemente alquilo o halo.

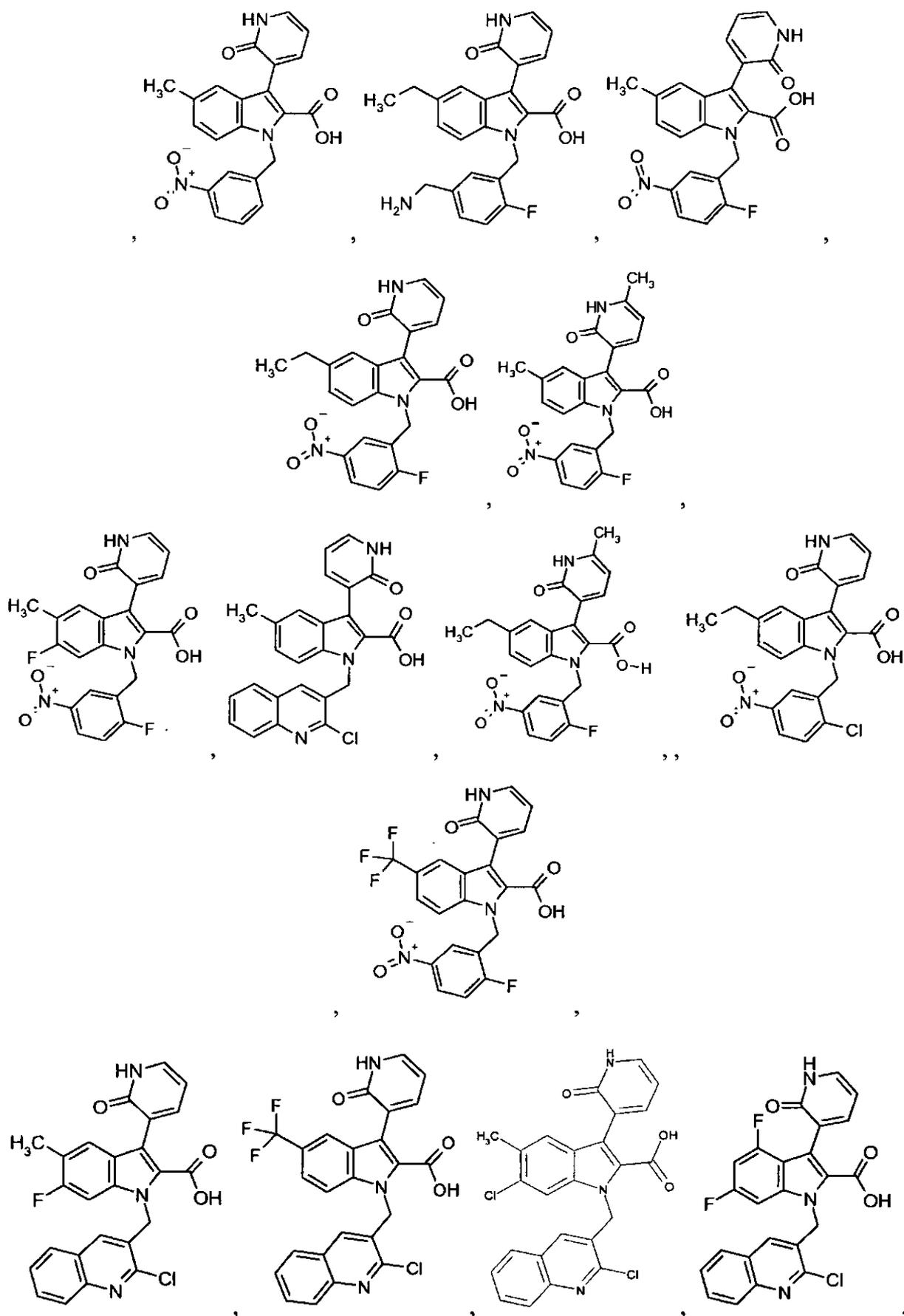
8. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R^{10} es:

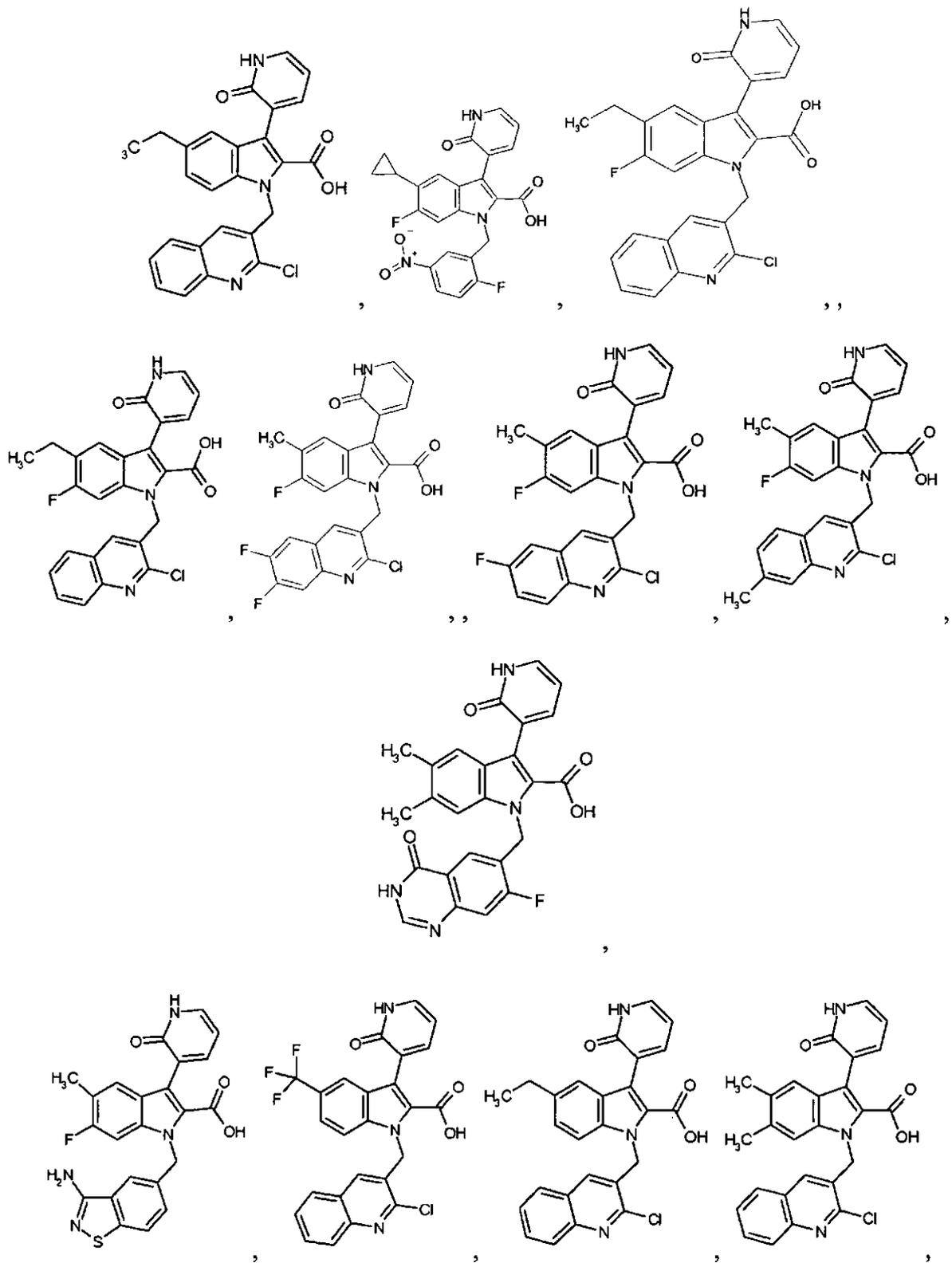


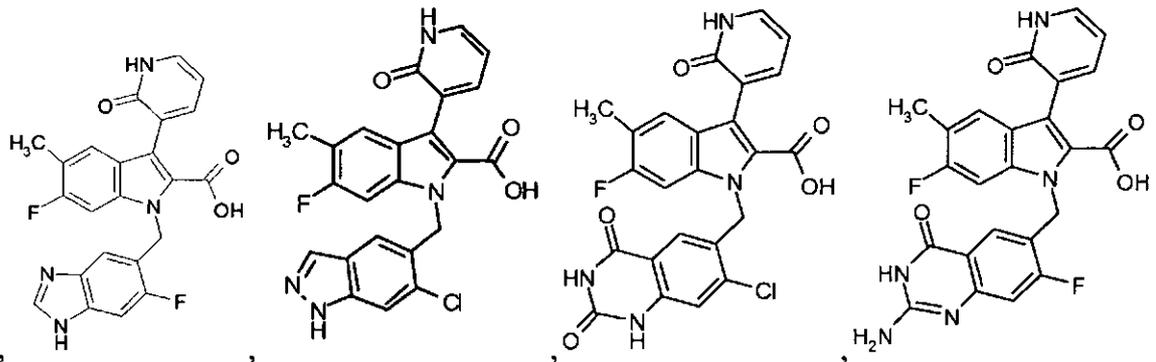
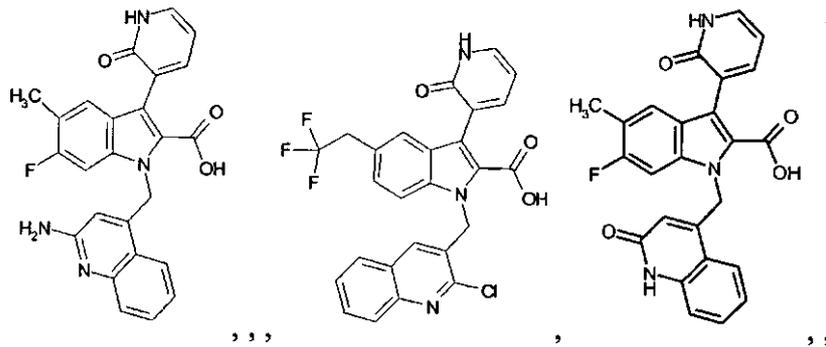
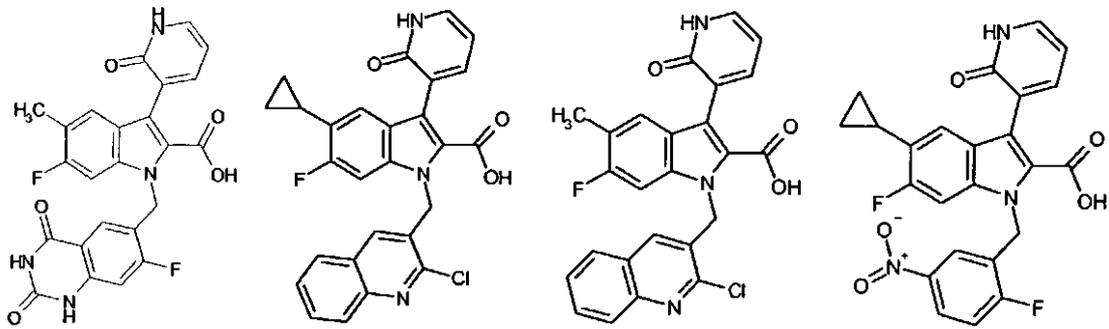
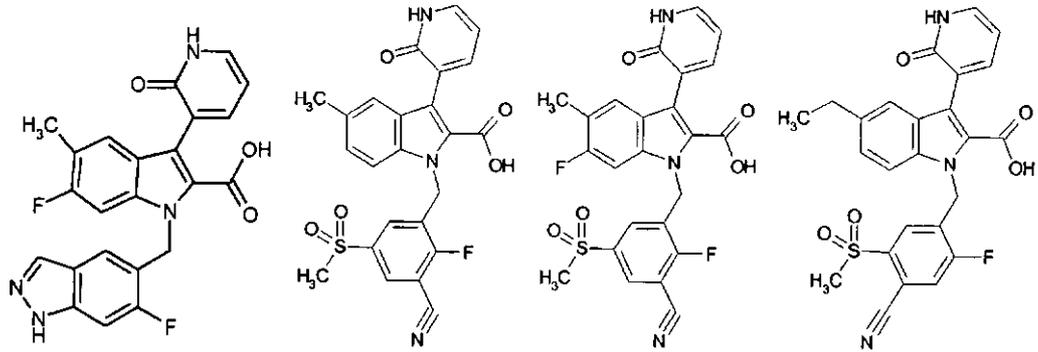
en la que R¹³ es Cl y R¹⁴ representa hasta 4 sustituyentes opcionales y adicionales, cada uno seleccionado independientemente entre alquilo, cicloalquilo o halo.

5 9. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:

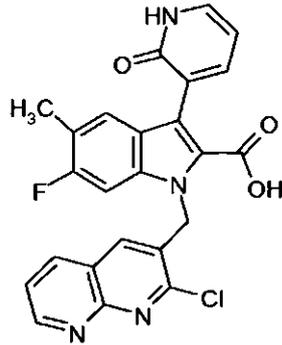






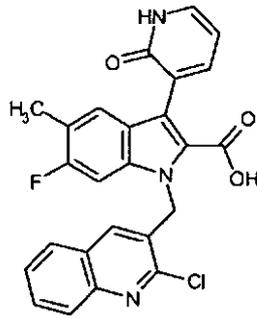


5 0



o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



5

o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 9 que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

12. Un compuesto de la reivindicación 1 para uso en terapia.

13. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una infección vírica.