

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 599**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08	(2006.01)	C07D 413/14	(2006.01)
C07D 209/12	(2006.01)	A61K 31/404	(2006.01)
C07D 209/22	(2006.01)	A61P 5/24	(2006.01)
C07D 209/36	(2006.01)	A61P 3/06	(2006.01)
C07D 209/42	(2006.01)	A61P 13/00	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 403/04	(2006.01)		
C07D 405/04	(2006.01)		
C07D 409/04	(2006.01)		
C07D 413/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2009 E 09731606 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 2276732**

54 Título: **Nuevos ligandos de receptor de estrógeno**

30 Prioridad:

16.04.2008 GB 0806944
22.12.2008 GB 0823367

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.08.2015

73 Titular/es:

KARO BIO AB (100.0%)
Novum
141 57 Huddinge, SE

72 Inventor/es:

RHÖNNSTAD, PATRIK;
KALLIN, ELISABET;
APELQVIST, THERESA;
WENNERSTÅL, MATTIAS y
CHENG, AIPING

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 543 599 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

Nuevos ligandos de receptor de estrógeno

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a compuestos que son ligandos del receptor de estrógenos y que son preferentemente selectivos para la isoforma β del receptor de estrógenos, a procedimientos para preparar dichos compuestos y a procedimientos para usar dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de estrógenos tales como trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, osteoporosis, niveles elevados de triglicéridos en sangre, aterosclerosis, endometriosis, incontinencia urinaria, enfermedad autoinmunitaria y cáncer de pulmón, colon, mama, útero y próstata.

Antecedentes de la invención

10 El receptor de estrógenos (ER) es un factor de transcripción activado por ligando implicado en la regulación positiva y negativa de la expresión génica. La hormona natural para el receptor de estrógenos es el β -17-estradiol (E2) y los metabolitos estrechamente relacionados. La unión del estradiol al receptor de estrógenos produce una dimerización del receptor y el dímero a su vez se une a los elementos de respuesta a estrógenos (ERE) en el ADN. El complejo
15 ER/ADN recluta otros factores de transcripción responsables de la transcripción del ADN corriente abajo de los ERE en el ARNm que finalmente se traduce a proteína. Como alternativa, la interacción del ER con el ADN puede ser indirecta a través de la mediación de intermediación de otros factores de transcripción, especialmente fos y jun. Dado que la expresión de un gran número de genes está regulada por el receptor de estrógenos y dado que el receptor de estrógenos se expresa en muchos tipos celulares, la modulación del receptor de estrógenos a través de
20 la unión bien de hormonas naturales o de ligandos sintéticos del ER puede tener efectos profundos en la fisiología y la fisiopatología del organismo.

Históricamente, se ha creído que solamente había un receptor de estrógenos. Sin embargo, se ha descubierto un segundo subtipo (ER- β). Mientras que tanto el ER- α "clásico" como el ER- β descubierto más recientemente tienen una distribución amplia en distintos tejidos, estos, no obstante, muestran distribuciones notablemente distintas en
25 tipos celulares y tejidos. Por lo tanto, los ligandos sintéticos que son selectivos bien para ER- α o ER- β pueden conservar los efectos beneficiosos del estrógeno mientras que reducen el riesgo de efectos no deseables.

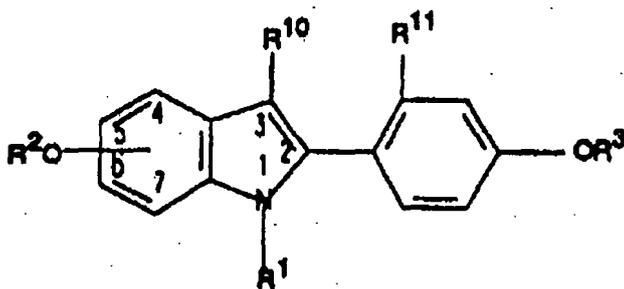
Los estrógenos son críticos para el desarrollo sexual en las mujeres. Además, los estrógenos desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la densidad ósea, la regulación de los niveles de lípidos en sangre y parecen tener efectos neuroprotectores. En consecuencia, la producción reducida de estrógenos en las mujeres
30 post-menopáusicas está asociado con una serie de enfermedades tales como la osteoporosis, aterosclerosis, depresión y trastornos cognitivos. Por el contrario, determinados tipos de enfermedades proliferativas tales como el cáncer de mama y de útero y la endometriosis están estimulados por estrógenos y por lo tanto los antiestrógenos (es decir, antagonistas de estrógenos) son útiles en la prevención y el tratamiento de estos tipos de trastornos.

También se ha demostrado la eficacia del estrógeno natural, 17 β -estradiol, para el tratamiento de diversas formas de dolencias depresivas y se ha sugerido que la actividad anti-depresiva del estrógeno puede estar mediada por la regulación de la actividad de la triptófano hidroxilasa y la síntesis posterior de serotonina (Véase, por ejemplo, Lu N Z, Shlaes T A, Cundlah C, Dziennis S E, Lyle R E, Bethea C L, "Ovarian steroid action on tryptophan hydroxylase protein and serotonin compared to localization of ovarian steroid receptors in midbrain of guinea pigs." Endocrine
35 11:257-267, 1999). La naturaleza pleiotrópica del estrógeno natural impide su uso amplio de un modo más crónico debido al riesgo aumentado de efectos proliferativos en tejidos mamarios, uterinos y ováricos. La identificación del receptor de estrógenos, ER β , ha proporcionado un medio por el cual se identifican agentes estrogénicos más selectivos que tienen la actividad anti-depresiva deseada en ausencia de los efectos proliferativos que están mediados por ER α . Por lo tanto, se ha mostrado que los agentes terapéuticos que tienen selectividad para ER β son potencialmente eficaces en el tratamiento de la depresión.

45 Lo que se necesita en la técnica son compuestos que puedan producir las mismas respuestas positivas que la terapia de reemplazo de estrógenos sin los efectos secundarios negativos. También se necesitan compuestos que sean similares a los estrógenos que ejerzan efectos selectivos en distintos tejidos del organismo.

El documento WO 2006/019831 desvela determinados derivados del indol que son útiles en la prevención o el tratamiento de la infección viral por Hepatitis C. El documento WO 2005/018636 desvela determinados derivados del indol que tienen actividad moduladora del receptor de estrógenos, siendo la totalidad de dichos indoles oximas.

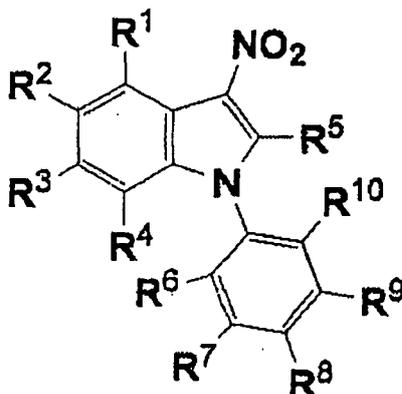
50 El documento desvela WO 96/03375 desvela fenilindol de fórmula general



5 en los que R¹⁰ representa un grupo metilo y R¹¹ representa un átomo de hidrógeno, o tanto R¹⁰ como R¹¹ representan un puente de di-, tri o tetrametileno que también puede tener un doble enlace C-C en cualquier localización del puente. Los compuestos tienen propiedades anti-estrogénicas y son adecuados para su uso, en particular en el tratamiento de enfermedades relacionadas con estrógenos.

El documento DE 2721085 desvela un procedimiento para tratar la inflamación dérmica mediante la administración por vía tópica a un paciente de una cantidad eficaz de un pirrol condensado que porta un sustituyente N-fenilo.

El documento JP 2008195642 desvela determinados derivados de indol de fórmula

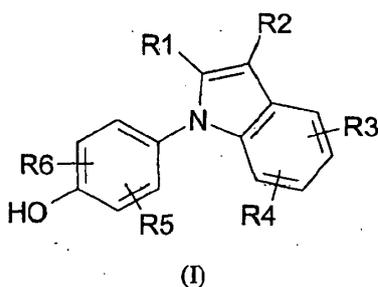


10 en la que R¹-R¹⁰ son cada uno el mismo o distinto grupo aceptor de electrones, grupo donante de electrones o un átomo de hidrógeno o una sal del mismo. Los compuestos tienen una acción de mantenimiento de la indiferenciación en las células madre embrionarias (ME).

15 Los compuestos de la presente invención son ligandos para los receptores de estrógenos y como tales pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de una serie de afecciones relacionadas con el funcionamiento de los estrógenos incluyendo la pérdida ósea, fracturas óseas, osteoporosis, degeneración del cartílago, endometriosis, enfermedad uterina fibrosa, sofocos, niveles aumentados de colesterol LDL, enfermedad cardiovascular, alteración de la función cognitiva, alteración cognitiva leve relacionada con la edad, trastornos cerebrales degenerativos, restenosis, ginecomastia, proliferación de las células musculares lisas vasculares, obesidad, incontinencia, ansiedad, depresión, depresión perimenopáusica, depresión post-parto, síndrome premenstrual, depresión maníaca, demencia, conducta obsesiva compulsiva, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastornos del sueño, irritabilidad, impulsividad, control de la ira, trastornos del oído, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, ictus, enfermedad autoinmunitaria, inflamación, EII, SII, disfunción sexual, hipertensión, degeneración retinal, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de próstata y colangiocarcinoma.

Sumario de la invención

Esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un éster, amida, carbamato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo una sal de tal éster, amida o carbamato, y un solvato de tal éster, amida, carbamato o sal,



en la que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR^A, N(R^B)₂, -C(O)alquilo C₁₋₄, -SO₂alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, haloalqueno C₂₋₆, dihaloalqueno C₂₋₆, trihaloalqueno C₂₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, y heterociclilo de 5-10 miembros, en la que dicho grupo fenilo, bencilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes, estando cada sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en OR^A, halógeno, ciano, nitro, -C(O)alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR^A, N(R^B)₂, N(OH)₂, -C(O)alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, -SO₂alquilo C₁₋₄, -C(O)NH-OH, -C(NH₂)=N-OH, -C(CO₂H)=N-OH, -C(NH₂)=NH, -C(NHalquil C₁₋₄)=NH, -C(O-alquil C₁₋₄)=NH, -C(NH₂)=N-NH₂, -NH-C(NH₂)=NH, -NH-C(O)NH₂, -N=C(-NH-CH₂CH₂-NH-), -S-CN, -S-C(NH₂)=NH, -S-C(NH₂)=N-OH, -CO₂H, -CH₂-CO₂H, -CH(OH)CO₂H, -C(O)CO₂H, SO₃H, CH₂SO₃H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo y heterociclilo de 5-10 miembros en la que dicho grupo fenilo, bencilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes estando cada sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en OR^A, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆; con la condición de que si uno de R¹ y R² representa halógeno, el otro debe representar un grupo distinto de halógeno;

cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OR^A, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆;

cada R^A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; y

cada R^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea

4-[3-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-indol-1-il]-fenol;

1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(4-metil-imidazol-1-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;

1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(1H-pirazol-3-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;

1-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;

Amida del ácido 1-(4-hidroxi-fenil)-2-prop-1-inil-1H-indolo-3-carboxílico; o

Ácido 1-(4-hidroxi-fenil)-2-tiazol-2-il-1H-indolo-3-carboxílico.

Se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la invención son ligandos del receptor de estrógenos. Los compuestos, por consiguiente, tienen su uso en el tratamiento o la profilaxis de las afecciones asociadas con la actividad del receptor de estrógenos.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la invención pueden contener centros quirales (asimétricos) o la molécula puede ser quiral como un todo. Los estereoisómeros (enantiómeros y diastereoisómeros) y las mezclas de estos están dentro del ámbito de la presente invención.

La presente invención proporciona compuestos que son ligandos del receptor de estrógenos. La expresión "ligando del receptor de estrógenos" tal como se usa en el presente documento pretende cubrir cualquier resto que se una a un receptor de estrógenos. El ligando puede actuar como un agonista, un agonista parcial, un antagonista o un antagonista parcial. El ligando puede ser selectivo para ERβ o mostrar actividad mixta para ERα y ERβ. Por ejemplo, el ligando puede actuar tanto como un agonista como un agonista parcial de ERβ y como un antagonista o un antagonista parcial de ERα.

Cuando R¹ representa un grupo heterociclilo, este grupo puede estar saturado o insaturado, y puede contener uno o más átomos de O, N y/o S. Tiene preferentemente 5 o 6 miembros. Los grupos heterociclilo adecuados incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidina, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirazolidinilo, piridilo, morfolinilo y piperidilo, siendo isoxazolilo un grupo heterociclilo particularmente preferido. Los sustituyentes preferidos para un grupo heterociclilo incluyen 1 a 3, por

ejemplo 1 o 2, sustituyentes, estando cada sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en OR^A, halógeno, ciano, -C(O)alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, dihaloalquilo C₁₋₄ y trihaloalquilo C₁₋₄. Los sustituyentes especialmente preferidos se seleccionan entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ (especialmente metilo), -C(O)alquilo C₁₋₄, y OR^A en la que R^A preferentemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄. Los sustituyentes especialmente preferidos se seleccionan entre halógeno, ciano y alquilo C₁₋₄ (especialmente metilo o etilo).

Los sustituyentes preferidos para un grupo fenilo o bencilo R¹ incluyen los mencionados anteriormente para un grupo heterociclilo R¹.

Cuando R² representa un grupo heterociclilo, este grupo puede ser, por ejemplo, uno de los grupos preferidos que se han mencionado anteriormente para R¹.

Los sustituyentes preferidos para un grupo fenol o bencilo R² incluyen los que se han mencionado anteriormente para un grupo heterociclilo R¹.

A menos que se indique otra cosa, cada R^A preferentemente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y bencilo. Preferentemente, cada R^A representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, especialmente metilo.

A menos que se indique otra cosa, cada R^B preferentemente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

Preferentemente, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en OR^A, N(R^B)₂, -C(O)alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, dihaloalquilo C₁₋₄, trihaloalquilo C₁₋₄, haloalqueno C₂₋₄, dihaloalqueno C₂₋₄, trihaloalqueno C₂₋₄, fenilo, y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido como anteriormente. Más preferentemente, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en OR^A, N(R^B)₂, -C(O)alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, fenilo, y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido como anteriormente.

R² puede seleccionarse, por ejemplo, entre uno de los grupos preferidos que se han mencionado anteriormente para R¹. En una realización de la invención, R² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR^A, N(R^B)₂, N(OH)₂, -C(O)alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, -SO₂alquilo C₁₋₄, -C(O)NH-OH, -C(NH₂)=N-OH, -C(CO₂H)=N-OH, -C(O-alquil C₁₋₄)=NH, -C(NH₂)=N-NH₂, -NH-C(NH₂)=NH, -NH-C(O)NH₂, -N=C(-NH-CH₂CH₂-NH-), -S-CN, -S-C(NH₂)=NH, -S-C(NH₂)=N-OH, -CO₂H, -CH₂-CO₂H, -CH(OH)CO₂H, -C(O)CO₂H, SO₃H, CH₂SO₃H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo y heterociclilo de 5-10 miembros, en el que dicho grupo fenilo, bencilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes estando cada sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en OR^A, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆.

En una realización alternativa de la invención, R² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, OR^A, N(R^B)₂, -C(O)alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, -SO₂alquilo C₁₋₄, -C(O)NH-OH, -C(NH₂)=N-OH, -C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NH, -NH-C(O)NH₂, -N=C(-NH-CH₂CH₂-NH-), -S-C(NH₂)=NH, -CO₂H, -CH₂-CO₂H, SO₃H, CH₂SO₃H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo y heterociclilo de 5-10 miembros, en el que dicho grupo fenilo, bencilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes estando cada sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en OR^A, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆.

En una realización preferida de la invención, R² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, OR^A, N(R^B)₂, -C(O)alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, -SO₂alquilo C₁₋₄, -C(O)NH-OH, -C(NH₂)=N-OH, -NH-C(NH₂)=NH, -NH-C(O)NH₂, -N=C(-NH-CH₂CH₂-NH-), -S-C(NH₂)=NH, -CO₂H, -CH₂-CO₂H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo y heterociclilo de 5-10 miembros, en el que dicho grupo fenilo, bencilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes estando cada sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en OR^A, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆. Más preferentemente, R² se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)alquilo C₁₋₄ (especialmente -C(O)CH₃), -C(NH₂)=N-OH, -CO₂H, -CH₂-CO₂H, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que dicho grupo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido como anteriormente. Más preferentemente, R² se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)CH₃, -C(NH₂)=N-OH, -CO₂H, y -CH₂-CO₂H, siendo -C(NH₂)=N-OH un grupo R² particularmente preferido.

Preferentemente, cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, OR^A, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, por ejemplo metilo, haloalquilo C₁₋₄, por ejemplo cloro- o fluoro-metilo, dihaloalquilo C₁₋₄, por ejemplo dicloro- o difluorometilo, y trihaloalquilo C₁₋₄, por ejemplo tricloro- o trifluorometilo. Preferentemente, cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH, halógeno, ciano, metilo o trifluorometilo. Más preferentemente al menos uno de R³ y R⁴ es hidrógeno. Más preferentemente cada uno de R⁵ y

5 R⁶ representa independientemente hidrógeno y/o halógeno, especialmente flúor. Por consiguiente, en un grupo preferido de compuestos de la invención, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en OR^A, N(R^B)₂, -C(O)alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, dihaloalquilo C₁₋₄, trihaloalquilo C₁₋₄, haloalquenilo C₂₋₄, dihaloalquenilo C₂₋₄, trihaloalquenilo C₂₋₄, fenilo, y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido como anteriormente; más preferentemente, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en OR^A, N(R^B)₂, -C(O)alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, fenilo, y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido como anteriormente;

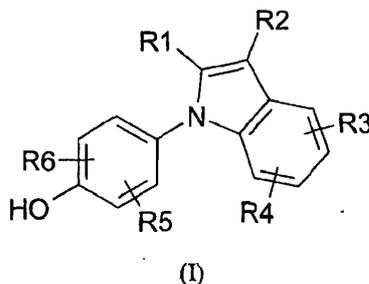
10 R² se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)alquilo C₁₋₄ (especialmente -C(O)CH₃), -C(NH₂)=N-OH, -CO₂H, -CH₂-CO₂H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que dicho grupo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido como anteriormente;

15 cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, OR^A, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, dihaloalquilo C₁₋₄ y trihaloalquilo C₁₋₄, especialmente hidrógeno, OH, halógeno, ciano, metilo o trifluorometilo; especialmente, cada uno de R⁵ y R⁶ representa hidrógeno y/o halógeno, especialmente flúor;

20 cada R^A preferentemente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y bencilo, especialmente hidrógeno y alquilo C₁₋₄, especialmente metilo; y

25 cada R^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

30 En una realización más, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo una sal de tal éster o amida, y un solvato de tal éster, amida o sal,



35 en la que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR^A, N(R^B)₂, -C(R^B)alquilo C₁₋₄, -SO₂alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, haloalquenilo C₂₋₆, dihaloalquenilo C₂₋₆, trihaloalquenilo C₂₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, y heterociclilo de 5-10 miembros, en la que dicho grupo fenilo, bencilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes, estando cada sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en OR^A, halógeno, ciano, nitro, -C(O)alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆;

40 R² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR^A, N(R^B)₂, -C(O)alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, -SO₂alquilo C₁₋₄, -C(O)NH-OH, -C(NH₂)=N-OH, -C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NH, -NH-C(O)NH₂, -N=C(-NH-CH₂-CH₂-NH-), -S-C(NH₂)=NH, -CO₂H, -CH₂-CO₂H, SO₃H, CH₂SO₃H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo y heterociclilo de 5-10 miembros, en la que dicho grupo fenilo, bencilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes estando cada sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en OR^A, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆; con la condición de que si uno de R¹ y R² representa halógeno, el otro debe representar un grupo distinto de halógeno;

45 cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OR^A, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆;

50 cada R^A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; y

55 cada R^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea 4-[3-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-indol-1-il]-fenol.

60 Los compuestos de la fórmula I incluyen, pero sin limitación, los compuestos nombrados específicamente en los Ejemplos en el presente documento. En los Ejemplos, los nombres de los compuestos se generaron de acuerdo con la IUPAC mediante el programa ACD Labs 8.0/nombre, versión 8.05 y/o con ISIS DRAW Autonom 2000 y/o ChemBioDraw Ultra versión 11.0.

Dependiendo de los sustituyentes presentes en los compuestos de la fórmula I, los compuestos pueden formar ésteres, amidas, carbamatos y/o sales. Las sales y solvatos de compuestos de fórmula (I) que son adecuados para su uso en medicina son aquellos en los que un contraión o un disolvente relacionado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales y solvatos que tienen contraiones o disolventes asociados no farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para su uso como intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos farmacéuticamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales. Por el término "derivado fisiológicamente funcional" se refiere a un derivado químico de un compuesto de fórmula (I) que tiene la misma función fisiológica que el compuesto libre de fórmula (I), por ejemplo, pudiendo convertirse en el cuerpo para el mismo. Los ésteres, amidas y carbamatos son ejemplos de derivados fisiológicamente funcionales.

Las sales adecuadas de acuerdo con la invención incluyen las formadas con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos. En particular, las sales adecuadas formadas con ácidos de acuerdo con la invención incluyen las formadas con ácidos minerales, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, por halógeno, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, tales como aminoácidos, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquil o aril (C₁-C₄) sulfónicos que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo por halógeno. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas a partir de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, cítrico, tartárico, acético, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, succínico, perclórico, fumárico, maleico, glicólico, láctico, salicílico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico, isetiónico, ascórbico, málico, ftálico, aspártico y glutámico, lisina y arginina. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, por ejemplo las de potasio y sodio, sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo las de calcio y magnesio, y sales con bases orgánicas, por ejemplo dicitclohexilamina, N-metil-D-glucomina, morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono, di o tri alquilamina inferior, por ejemplo etil, terc-butil, dietil, diisopropil, trietil, tributil o dimetil-propilamina, o una mono, di o trihidroxil alquilamina inferior, por ejemplo mono, di o trietanolamina. Además, pueden formarse las sales internas correspondientes.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener un grupo apropiado convertido en un éster, una amida o un carbamato. Por lo tanto, los grupos éster y amida típicos formados a partir de un grupo de ácido en el compuesto de la fórmula I incluyen -COOR^B, -CONR^B₂, -SO₂.OR^B, o -SO₂.NR^B₂, mientras que los grupos éster y amida y carbamato típicos formados a partir de un grupo -OH o -NHR^B en el compuesto de la fórmula I incluyen -O.CO.R^B, -NR^B.CO.R^B, -NR^B.CO₂R^B -O.SO₂R^B, y -NR^B.SO₂R^B, donde R^B tiene uno de los significados dados anteriormente.

Los expertos en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o a partir de los cuales se precipitan o se cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato".

Un compuesto que, tras la administración al receptor, es capaz de convertirse en un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, o un metabolito o residuo activo del mismo, se conoce como un "profármaco". Un profármaco puede convertirse, por ejemplo, dentro del cuerpo, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Se describen profármacos farmacéuticamente aceptables en T. Higuchi y V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de A. C. S. Symposium Series (1976); "Design of Prodrugs" ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Las siguientes definiciones se aplican a los términos como se usan a lo largo de toda la memoria descriptiva, a menos que se limiten de otra forma en casos específicos.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo saturados tanto de cadena lineal como ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, sec-butilo, pentilo y hexilo. Entre los grupos alquilo no ramificados, se prefieren los grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo. Entre los grupos alquilo ramificados, pueden mencionarse los grupos t-butilo, i-butilo, 1-etilpropilo y 1-etilbutilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere al grupo O-alquilo, donde "alquilo" se usa como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen grupos metoxi y etoxi. Otros ejemplos incluyen propoxi y butoxi.

Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" se refiere a grupos hidrocarburo insaturados tanto de cadena lineal como ramificada con al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo. Los grupos alqueno preferidos incluyen etenilo, 1-propenilo y 2-propenilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarburo insaturado tanto de cadena lineal como ramificada con al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo. Los grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo, 1- propinilo y 2- propinilo.

5 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo saturado en un sistema anular. Un grupo cicloalquilo puede ser monocíclico o bicíclico. Un grupo bicíclico, por ejemplo, puede condensarse o puentearse. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. Otros ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos son ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen biciclo[2.2.1]hept-2-ilo. Preferentemente, el grupo cicloalquilo es monocíclico.

10 Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monocíclico o bicíclico. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. Un grupo naftilo puede estar unido a través de la posición 1 o la posición 2. En un grupo aromático bicíclico, uno de los anillos puede estar, por ejemplo parcialmente saturado. Los ejemplos de tales grupos incluyen indanilo y tetrahidronaftilo. Específicamente, el término arilo C₅₋₁₀ se usa en el presente documento para referirse a un grupo que comprende de 5 a 10 átomos de carbono en un grupo aromático monocíclico o bicíclico. Un grupo arilo C₅₋₁₀ particularmente preferido es fenilo.

15 Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren particularmente flúor, cloro y bromo.

20 Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" significa un grupo alquilo que tiene un sustituyente halógeno, entendiéndose que los términos "alquilo" y "halógeno" tienen los significados que se han descrito anteriormente. De forma análoga, el término "dihaloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene dos sustituyentes halógeno y el término "trihaloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene tres sustituyentes halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen grupos fluorometilo, clorometilo, bromometilo, fluorometilo, fluoropropilo y fluorobutilo; los ejemplos de grupos dihaloalquilo incluyen grupos difluorometilo y difluoroetilo; los ejemplos de grupos trihaloalquilo incluyen grupos trifluorometilo y trifluoroetilo.

25 Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático de átomos de carbono en el que de uno a tres de los átomos de carbono se reemplazan por uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Un grupo heterociclilo puede ser, por ejemplo, monocíclico o bicíclico. En un grupo heterociclilo bicíclico puede haber uno o más heteroátomos en cada anillo, o únicamente en uno de los anillos. Un heteroátomo es preferentemente O o N. Los grupos heterociclilo que contienen un átomo de nitrógeno adecuado incluyen los N-óxidos correspondientes.

Los ejemplos de grupos heterociclilo monocíclico no aromático (también denominados como anillos heterocicloalquilo monocíclico) incluyen aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y azepanilo.

35 Los ejemplos de grupos heterociclilo bicíclico en los que uno de los anillos es no aromático incluyen dihidrobenzofuranilo, indanilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolino y benzoazepanilo.

Los ejemplos de grupos heterociclilo monocíclico aromático (también denominados como grupos heteroarilo monocíclico) incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triazinilo, piridazilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirazolilo y pirimidinilo.

40 Los ejemplos de grupos heterociclilo bicíclico aromático (también denominados como grupos heteroarilo bicíclico) incluyen quinoxalinilo, quinazolinilo, piridopirazinilo, benzoxazolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, naftiridinilo, quinolinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiazolilo, oxazolil[4,5-b]piridilo, piridopirimidinilo, isoquinolinilo y benzodroxazol.

45 Los ejemplos de grupos heterociclilo preferidos incluyen piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piridilo, pirimidinilo y indolilo. Los grupos heterociclilo preferidos también incluyen tienilo, tiazolilo, furanilo, pirazolilo, pirrolilo, isoxazolilo e imidazolilo.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquil-alquil- unido a través del grupo alquilo, entendiéndose que "cicloalquilo" y "alquilo" tienen los significados que se han descrito anteriormente.

50 Tal como se menciona anteriormente, los compuestos de la invención tienen actividad como ligandos del receptor de estrógenos. Los compuestos de la invención tienen actividad como moduladores del receptor de estrógenos, y pueden ser agonistas, agonistas parciales, antagonistas, o antagonistas parciales del receptor de estrógenos. Los compuestos particularmente preferentes de la invención tienen actividad como un agonista o un agonista parcial de ERβ. Los compuestos preferentes de este tipo son agonistas selectivos del receptor de estrógenos beta (ERβ).

55 Los compuestos de la invención pueden usarse, por lo tanto, en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la actividad del receptor de estrógenos. En particular, los compuestos de la invención que son

agonistas o agonistas parciales del receptor de estrógenos pueden usarse en el tratamiento de enfermedades o trastornos para los cuales se indican agonistas selectivos o agonistas parciales de los receptores de estrógenos. Los compuestos de la invención que son antagonistas o antagonistas parciales del receptor de estrógenos pueden usarse en el tratamiento de enfermedades o trastornos para los cuales se indican antagonistas selectivos o antagonistas parciales del receptor de estrógenos. Las afecciones clínicas para los cuales se indica un agonista o un agonista parcial incluyen, pero sin limitación, la pérdida ósea, fracturas óseas, osteoporosis, degeneración del cartílago, endometriosis, enfermedad uterina fibrosa, sofocos, niveles aumentados de colesterol LDL, enfermedad cardiovascular, alteración de la función cognitiva, trastornos cerebrales degenerativos, restenosis, ginecomastia, proliferación de las células musculares lisas vasculares, obesidad, incontinencia, ansiedad, depresión, enfermedad autoinmunitaria, inflamación, EII, SII, disfunción sexual, hipertensión, degeneración retinal, y cáncer de pulmón, colon, mama, útero y próstata y/o trastornos relacionados con el funcionamiento de los estrógenos.

Los compuestos de la invención encuentran su aplicación particular en el tratamiento o la profilaxis de los siguientes: pérdida ósea, fracturas óseas, osteoporosis, degeneración del cartílago, endometriosis, enfermedad uterina fibrosa, sofocos, niveles aumentados de colesterol LDL, enfermedad cardiovascular, alteración de la función cognitiva, alteración cognitiva leve relacionada con la edad, trastornos cerebrales degenerativos, restenosis, ginecomastia, proliferación de las células musculares lisas vasculares, obesidad, incontinencia, ansiedad, depresión, depresión perimenopáusica, depresión post-parto, síndrome premenstrual, depresión maníaca, demencia, conducta obsesiva compulsiva, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastornos del sueño, irritabilidad, impulsividad, control de la ira, trastornos del oído, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, ictus, enfermedad autoinmunitaria, inflamación, EII, SII, disfunción sexual, hipertensión, degeneración retinal, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de próstata y la forma de cáncer de conductos biliares denominada colangiocarcinoma.

En una realización de la invención, los presentes compuestos encuentran su aplicación particular en el tratamiento o la profilaxis de la depresión, depresión perimenopáusica, depresión post-parto, síndrome premenstrual y la depresión maníaca.

El tratamiento o la profilaxis de los sofocos (o rubores calientes) en hombres, es preferible para los pacientes que se han sometido a una terapia de ablación para el tratamiento del cáncer de próstata.

La frase "depresión" incluye pero sin limitación, el trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno bipolar, trastorno ciclotímico, trastorno del estado anímico debido a una afección médica general, trastorno del estado anímico inducido por sustancias, trastorno afectivo estacional (TAE), depresión postparto y trastorno premenstrual disfórico.

También se desvela en el presente documento un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de una afección en un mamífero mediada por un receptor de estrógenos, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención. Las afecciones clínicas mediadas por un receptor de estrógenos que puede tratarse por el procedimiento de la invención son preferentemente aquellos que se describen anteriormente.

También se desvela en el presente documento el uso de un compuesto de acuerdo con la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una afección en un mamífero mediada por un receptor de estrógenos. Las afecciones clínicas mediadas por un receptor de estrógenos que pueden tratarse por el procedimiento son preferentemente aquellas que se describen anteriormente.

La cantidad de principio activo que se requiere para alcanzar un efecto terapéutico variará, por supuesto, con el compuesto particular, la vía de administración, el sujeto en tratamiento, incluyendo el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y la afección médica del sujeto y la función renal y hepática del sujeto, y el trastorno particular o enfermedad que se trata, así como su gravedad. Un experto médico, veterinario o clínico puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, oponerse a o detener el progreso de la afección.

Las dosificaciones orales de la presente invención, cuando se usan para los efectos indicados, variarán entre aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) hasta aproximadamente 100 mg/kg/día, preferentemente de 0,01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) a 10 mg/kg/día, y más preferentemente de 0,1 a 0,5 mg/kg/día, para seres humanos adultos. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en la forma de comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Un medicamento típicamente contiene de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg del principio activo. Por vía intravenosa, las dosis más preferentes variarán de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces diarias. Además, los

compuestos preferentes para la presente invención pueden administrarse de forma intranasal por medio del uso tópico de vehículos intranasales es adecuados, o por medio de vías transdérmicas, usando las formas de parches transdérmicos para la piel bien conocidos para los expertos habituales en la materia. Para administrarlos en la forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Aunque que es posible administrar únicamente el principio activo, es preferible que este esté presente en una formulación o composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención, y un diluyente, excipiente o transportador farmacéuticamente aceptable (mencionados colectivamente en el presente documento como materiales "transportadores"). Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden tomar la forma de una formulación farmacéutica tal como se describe más adelante. Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa [bolo o infusión], e intraarticular), la inhalación (incluyendo los polvos o nieblas de partículas finas que pueden generarse por medio de diversos tipos de dosificadores que producen aerosoles presurizados) nebulizadores o insufladores, la rectal, intraperitoneal y tópica (incluyendo la dérmica, bucal, sublingual e intraocular), aunque la vía más adecuada puede depender de, por ejemplo, la afección y trastorno del receptor.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner el principio activo en una asociación con el transportador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan mediante la puesta en asociación uniforme e inmediata del principio activo con transportadores líquidos o transportadores sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, la conformación del producto dentro de la formulación deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos, píldoras o comprimidos, cada una de los cuales contiene una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o unos gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso, por ejemplo como elixires, tinturas, suspensiones o jarabes; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido puede estar hecho por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos por compresión pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el principio activo en forma fluida como polvo o gránulos, mezclando opcionalmente con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente lubricante, tensioactivo o de dispersión. Los comprimidos moldeables pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla de los compuestos en polvo humedecidos con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse opcionalmente y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo de los mismos. Los presentes compuestos pueden administrarse, por ejemplo, en una forma adecuada para la liberación inmediata o extendida. La liberación inmediata o la liberación extendida puede alcanzarse por el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos, o, particularmente en el caso de la liberación extendida, por el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los presentes compuestos se pueden administrar también por vía liposómica.

Las composiciones ejemplares para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para aportar volumen, ácido algínico o alginato sódico como agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de la viscosidad y edulcorantes o agentes saporíferos tales como aquellos conocidos en la técnica; y los comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio, sulfato de calcio, sorbitol, glucosa y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como aquellos conocidos en la materia. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como goma arábiga, de tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los disgregantes incluyen sin limitación almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse a través de la cavidad oral por administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeables, comprimidos por compresión o comprimidos por criodesecación son formas ejemplares que pueden usarse. Las composiciones ejemplares incluyen aquellas en las que se formulan el/los presente(s) compuesto(s) con diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También pueden incluirse en dichas formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como las celulosas (avicel) o polietilenglicoles (PEG). Dichas formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa tal como la hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (CSCM), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez) y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo Carbopol 934). También pueden añadirse lubricantes, emolientes, aromas, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y

similares. Para la administración en forma líquida, los componentes del fármaco oral pueden combinarse con cualquier transportador oral inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares.

5 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en la forma de sistemas de administración por liposomas, como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir una variedad de fosfolípidos, 1,2-dipalmitoilfosfatidilcolina, fosfatidil etanolamina (cefalina) o fosfatidilcolina (lecitina).

10 Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones inyectables acuosas y no acuosas estériles que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores de dosis unitaria o múltiple, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse condiciones de criodesecación (lío-filizado) requiriendo únicamente la adición del transportador líquido estéril, por ejemplo solución salina o agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo anteriormente descrito. Las composiciones ejemplares para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes no tóxicos parenteralmente aceptables adecuados, tales como el manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio, u otros agentes de dispersión o humectantes y de suspensión adecuados, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico o Cremaphor.

20 Las composiciones ejemplares para la administración nasal, por aerosol o inhalación incluyen soluciones en solución salina, que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, protómeros de absorción para potenciar la biodisponibilidad y/u otros agentes solubilizantes o de dispersión tales como aquellos conocidos en la técnica.

25 Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse como un supositorio con los transportadores habituales tales como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicol. Dichos transportadores son típicamente sólidos a las temperaturas habituales, pero se licúan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

30 Las formulaciones para la administración tópica en la boca, por ejemplo por vía bucal o sublingual, incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada tal como la sacarosa y la goma de acacia o tragacanto, y pastillas que comprenden el principio activo en una base tal como la gelatina y la glicerina o sacarosa y goma de acacia. Las composiciones ejemplares para la administración tópica incluyen un transportador tópico tal como la Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

35 Las formulaciones de dosificación unitaria preferentes son aquellas que contienen una dosis eficaz, tal como se enumera anteriormente en el presente documento, o en una fracción apropiada de las mismas, del principio activo.

Debe entenderse que además de los ingredientes mencionados de modo particular anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la materia que tengan relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden contener agentes saboríferos.

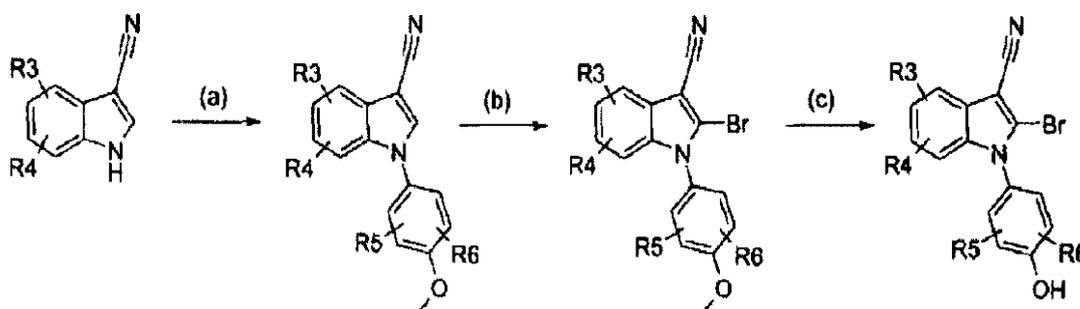
40 Mientras que puede usarse un compuesto de la presente invención como el único principio activo en un medicamento, también es posible que se use el compuesto en combinación con uno o más agentes activos adicionales. Dichos agentes activos adicionales pueden ser compuestos adicionales de acuerdo con la invención, o pueden ser distintos agentes terapéuticos, por ejemplo un antidepresivo, un ansiolítico, un anti-psicótico, un agente útil en la prevención o el tratamiento de la osteoporosis, una agente útil en la prevención o el tratamiento del cáncer u otro material farmacéuticamente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse eficazmente en combinación con cantidades eficaces de otros agentes tales como un antidepresivo, un ansiolítico, un anti-psicótico, un bisfosfonato orgánico o un inhibidor de catepsina K. En una realización preferente, los compuestos de la invención pueden administrarse eficazmente en combinación con una cantidad eficaz de un antidepresivo. Los ejemplos no limitantes de antidepresivos incluyen los inhibidores de la recaptación de la noradrenalina (IRN), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos (ATC), inhibidores de la recaptación de la dopamina (IRD), opioides, potenciadores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tetracíclicos, inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa, agonistas de melatonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antagonistas del factor de liberación de corticotropina, antagonistas del receptor adrenérgico α , agonistas y antagonistas del receptor 5HT 1α , litio y antipsicóticos atípicos. Los ejemplos de antidepresivos de la clase de los ISRS incluyen la Fluoxetina y la Sertralina; los ejemplos de antidepresivos de la clase de IRSN Venlafaxina, Citalopram, Paroxetina, Escitalopram, Fluvoxamina; los ejemplos de antidepresivos de la clase de IRSN incluyen Duloxetina, los ejemplos de antidepresivos de las clases de los IRD y los IRN incluyen al Bupropión; los ejemplos de antidepresivos de la clase de los ATC incluyen la Amitriptilina y Dotiepina (Dosulepina). Los ejemplos de

- 5 antipsicóticos atípicos incluyen: los agonistas parciales de Clozapina, Olanzapina, Risperidona, Quetiapina, Ziprasidona y Dopamina. Los ejemplos no limitantes de ansiolíticos incluyen benzodiazepinas y no benzodiazepinas. Los ejemplos de benzodiazepinas incluyen lorazepam, alprazolam, y diazepam. Los ejemplos de no benzodiazepinas incluyen Buspirona (Buspar®), barbituratos y meprobamato. Puede usarse uno o más de estos anti-depresivos adicionales en combinación.
- Los ejemplos de agentes anticancerígenos incluyen tamoxifeno o un inhibidor de la aromataasa, usado en el tratamiento del cáncer de mama.
- 10 En el caso en el que se induzcan sofocos mediante un tratamiento particular, puede usarse un compuesto de la invención en la terapia combinada con el agente de dicho tratamiento. Los ejemplos no limitantes de dichas terapias de tratamiento combinado incluyen: un compuesto de la invención en combinación con un tratamiento del cáncer de mama con tamoxifeno, un compuesto de la invención en combinación con un tratamiento del cáncer de mama con un inhibidor de aromataasa o un compuesto de la invención en combinación con un tratamiento de la osteoporosis con raloxifeno.
- 15 Los ejemplos no limitantes de los bisfosfonatos orgánicos anteriormente mencionados incluyen adendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, risedronato, piridronato, pamidronato, tiludronato, zoledronato, sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos y mezclas de los mismos. Los bisfosfonatos orgánicos preferentes incluyen alendronato y sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Más preferente es el alendronato de monosodio trihidrato.
- 20 La dosificación exacta del bisfosfonato variará con el programa de dosificación, la potencia oral del bisfosfonato particular elegido, la edad, la talla, el sexo y la afección del mamífero o ser humano, la naturaleza y gravedad del trastorno a tratar, y otros factores médicos y físicos relevantes. Por lo tanto, no puede especificarse una cantidad eficaz farmacéuticamente exacta con anterioridad y puede determinarse fácilmente por el cuidador o el terapeuta. Puede determinarse una cantidad apropiada por experimentación rutinaria a partir de modelos animales y estudios clínicos en seres humanos. Generalmente, se elige una cantidad apropiada de bisfosfonato para obtener un efecto
- 25 inhibidor de la reabsorción ósea, es decir, se administra una cantidad del bisfosfonato que inhibe la reabsorción ósea. Para los seres humanos, una dosis oral eficaz de bisfosfonato es típicamente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6000 µg/kg de peso corporal y preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 2000 µg/kg de peso corporal.
- 30 Para las composiciones orales para seres humanos que comprenden alendronato, sales farmacéuticamente aceptable del mismo, o derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, una dosificación unitaria típicamente comprende de aproximadamente 8,75 mg a aproximadamente 140 mg del compuesto de alendronato, en una base en peso de ácido alendrónico activo, es decir basándose en el ácido correspondiente.
- 35 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros agentes útiles para tratar afecciones mediadas por estrógenos. Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden administrarse por separado en distintos tiempos durante el curso de la terapia o concurrentemente en formas combinadas divididas o simples. Se entenderá, por lo tanto, que la presente invención abarca la totalidad de dichos regímenes de tratamiento simultáneo o alterno y el término "administrar" se interpretará como corresponde. Se entenderá que el ámbito de las combinaciones de los compuestos de esta invención con otros agentes útiles para tratar las afecciones
- 40 mediadas por estrógenos incluye en principio cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para tratar trastornos relacionados con el funcionamiento de los estrógenos.
- Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference (PDR) o tal como se determina de otro modo por un experto habitual en la materia.
- 45 Cuando los compuestos de la invención se utilizan en combinación con uno o más otro(s) agente(s) terapéutico(s), bien concurrentemente o secuencialmente, se prefieren las siguientes relaciones de combinación e intervalos de dosificación:
- 50 Cuando se combinan con un antidepresivo, un ansiolítico, un anti-psicótico, un bisfosfonato orgánico o un inhibidor de catepsina K, los compuestos de fórmula (I) pueden emplearse en una relación en peso con respecto al agente adicional dentro del intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10.
- Los compuestos de la invención tal como se describe anteriormente también encuentran un uso, opcionalmente en forma marcada, como un agente diagnóstico para el diagnóstico de afecciones asociadas con el mal funcionamiento del receptor de estrógenos. Por ejemplo, dicho compuesto puede estar marcado radiactivamente.
- 55 Los compuestos de la invención tal como se describe anteriormente, opcionalmente en forma marcada, también encuentran un uso como compuesto de referencia en los procedimientos para descubrir otros agonistas, agonistas parciales, antagonistas o antagonistas parciales del receptor de estrógenos. Por lo tanto, también se desvela en el presente documento un procedimiento para descubrir un ligando del receptor de estrógenos que comprende el uso de un compuesto de la invención en una forma marcada, como un compuesto de referencia. Por ejemplo, dicho

procedimiento puede implicar un experimento de unión competitiva en el que se reduce la unión de un compuesto de la invención con respecto al receptor de estrógenos por la presencia de un compuesto adicional que tiene características de unión la receptor de estrógenos, por ejemplo características de unión al receptor de estrógenos más fuertes que el compuesto de la invención en cuestión.

- 5 Pueden desarrollarse numerosas rutas sintéticas para los compuestos de la presente invención por cualquier experto en la técnica y las posibles rutas sintéticas que se describen a continuación no limitan la invención. Existen muchos procedimientos en la bibliografía para la síntesis de indoles, por ejemplo: Indoles Part One, W. J. Houlihan (ed.), 1972; Indoles, Sundberg, R. J., 1996; Heterocyclic Chemistry, Joule, J. A.; Mills, K. 2000; Chem. Rev., 2005, 105, 2873-2920; Org. Lett. 2006, 8, 5919-5922; y Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 902-906. A continuación se muestran esquemáticamente varias rutas sintéticas posibles. Cuando sea apropiado, cualquier compuesto producido inicialmente de acuerdo con la invención puede convertirse en otro compuesto de acuerdo con la invención mediante procedimientos conocidos.

Procedimiento General 1

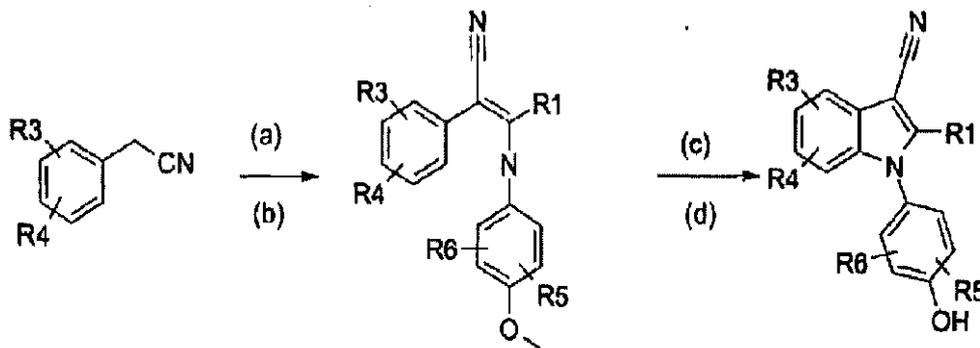


- 15 (a) Yoduro de arilo, fosfato potásico, N,N'-dimetiletilendiamina, CuI, Tolueno;
(b) t-BuLi, 1,2-dibromotetracloroetano, THF; (c) BBr₃, DCM

El Procedimiento General 1 como se muestra en el esquema de reacción anterior se usó para la síntesis de los siguientes Ejemplos:

- 20 • Ejemplos 46-159 y 211 - se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicable para la síntesis de los compuestos finales de los Ejemplos 46-159 y 211 en los Ejemplos 1-5, 16 y 38-40.
- Ejemplos 160-162 y 196-210 - se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicable para la síntesis de los compuestos finales de los Ejemplos 160-162 y 196-210 en los Ejemplos 1-4, 8, 16 y 38-40.
- 25 • Ejemplos 169 y 173-195 - se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicable para la síntesis de los compuestos finales de los Ejemplos 169 y 173-195 en los Ejemplos 1-4, 8, 10-13, 14-16, 20, 25, 38-40 y 45.
- Ejemplos 233-270 - se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicable para la síntesis de los compuestos finales de los Ejemplos 233-270 en los Ejemplos 1-4, 10-11, 14-16, 38-40 y 45.

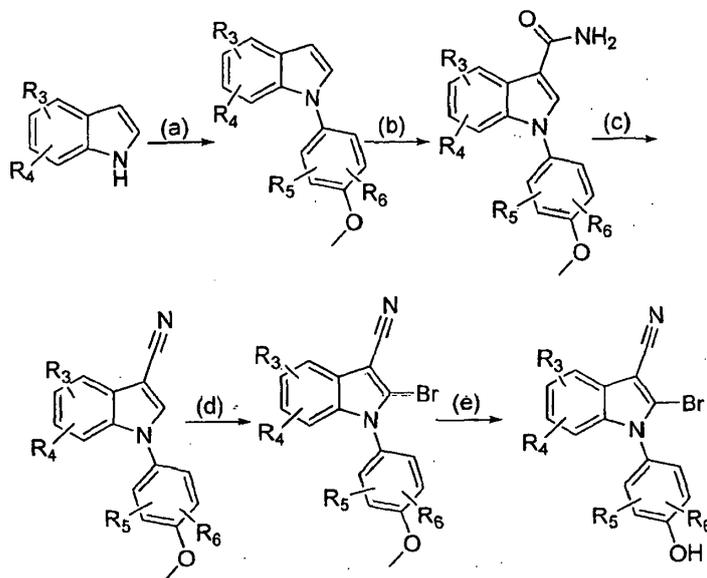
Procedimiento General 2



- (a) NaH, R1-éster alquílico, THF; (b) Anilina, AcOH; (c) PIFA, CH₂Cl₂,
(d) BBr₃, CH₂Cl₂

Se usó el Procedimiento General 2 como se muestra en el esquema de reacción anterior para la síntesis del Ejemplo 6.

Procedimiento General 3

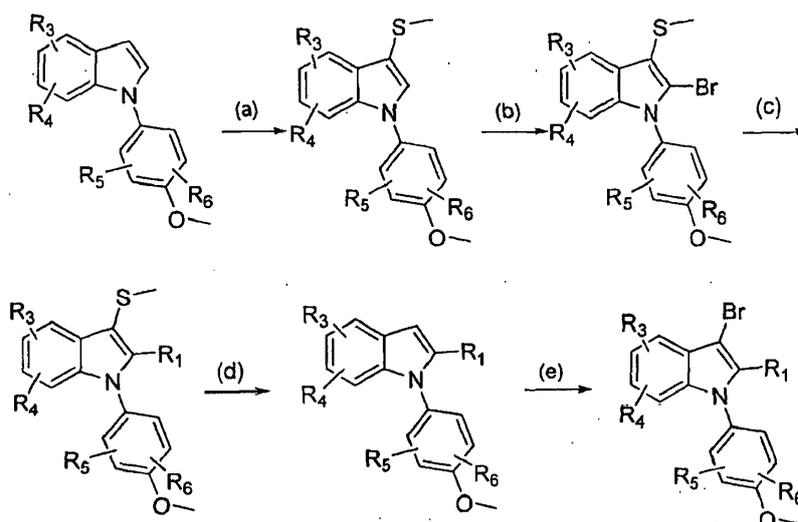


- 5 (a) Yoduro de arilo, fosfato potásico, N,N'-dimetiletilendiamina, CuI, Tolueno;
 (b) isocianato de clorosulfonilo, 1,2-dicloroetano, THF; (c) Oxicloruro de fósforo;
 (d) t-BuLi, 1,2-dibromotetracloroetano, THF; (e) BF₃SMe₂, DCM

El Procedimiento General 3 como se muestra en el esquema de reacción anterior se usó para la síntesis de los Ejemplos 212-232 y 271. Se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicable para la síntesis de los compuestos finales de los Ejemplos 212-232 y 271 en los Ejemplos 2-4, 8, 16, 24 y 38-40.

10

Procedimiento General 4

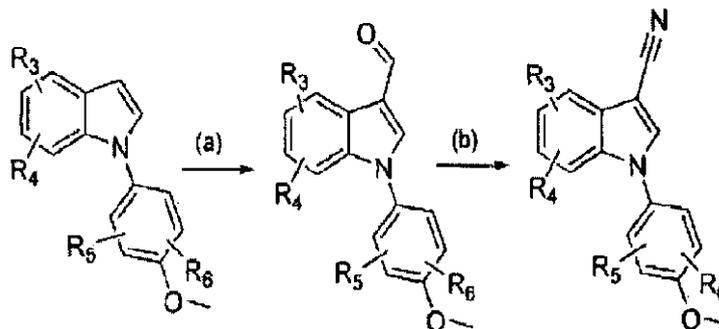


- 15 (a) 2-(metilitio)isoindolin-1,3-diona, MgBr, DMA; (b) NBS, DMF;
 (c) ácido R₁ borónico, Pd(PPh₃)₄, NaI, NaCO₃, DME, H₂O
 (d) Ácido 2-Mercaptobenzoico, TFA; (e) NBS, DMF

El Procedimiento General 4 como se muestra en el esquema de reacción anterior se usó para la síntesis de los Ejemplos 163-168 y 170-172. Se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicable para la síntesis de los compuestos finales de los Ejemplos 163-168 y 170-172 en los Ejemplos 2-4, 9, 20-21.

20

Procedimiento General 5



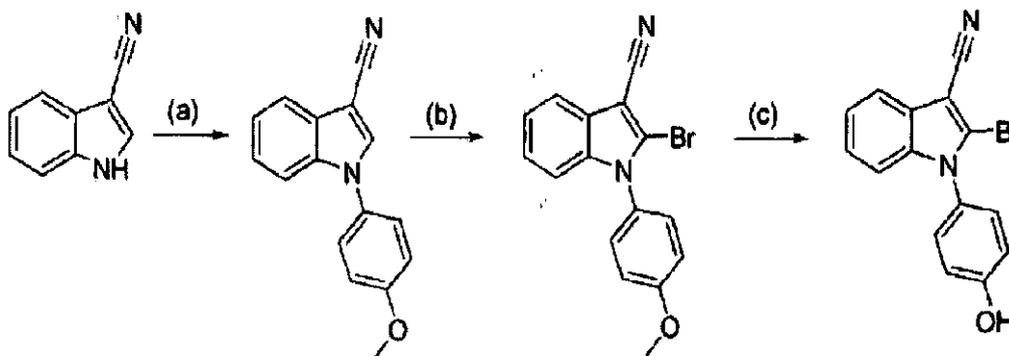
- El Procedimiento General 5 como se muestra en el esquema de reacción anterior también es potencialmente aplicable para sintetizar los compuestos de la invención. Puede obtenerse un 3-ciano-N-arilindol apropiado a partir de un N-arilindol a través de formilación como se muestra en la etapa (a), por ejemplo por medio de una reacción de Vilsmeier-Haack seguido de la reacción del aldehído con clorhidrato de hidroxilamina y la posterior eliminación usando anhídrido acético como se muestra en la etapa (b).

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

10 2-Bromo-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (E1)

Esquema 1



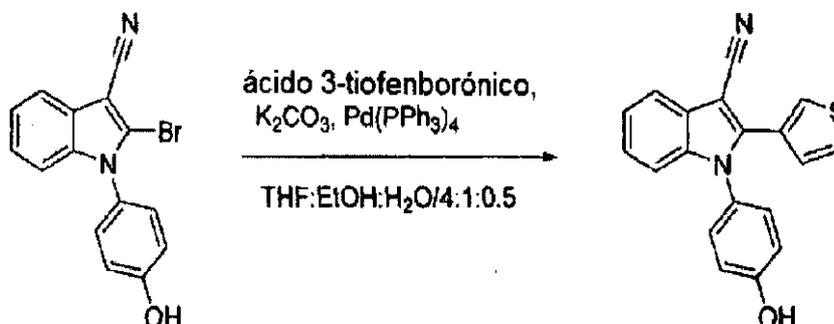
(a) 4-Yodoanisol, Fosfato potásico, N,N'-dimetiletilendiamina, CuI, Tolueno;
(b) *t*-BuLi, 1,2-dibromotetracloroetano, THF; (c) BBr₃, DCM

- 15 **Etapa (a):** Se mezclaron 1 equiv. de 3-cianoindol, 2 equiv. de 4-yodoanisol, 2,1 equiv. de fosfato potásico, 4,5 equiv. de N,N'-dimetiletilendiamina y 0,2 equiv. de yoduro de cobre (I) en un vial secado a la estufa y se añadió tolueno. La mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó sobre sílice usando *n*-heptano:EtOAc (4:1) en forma de una fase móvil.
- 20 **Etapa (b):** Se disolvió 1-(4-metoxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo en THF seco y se enfrió a -78 °C, se añadieron gota a gota 1,1 equiv. de *t*-BuLi y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió una solución de 1,3 equiv. de 1,2-dibromotetracloroetano en THF seco y la mezcla se agitó durante 4 horas mientras se calentaba lentamente hasta la ta y después se inactivó mediante la adición de H₂O. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, las fases se separaron y la fase orgánica se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó sobre sílice usando *n*-heptano:DCM (1:1) en forma de una fase móvil.
- 25 **Etapa (c):** Se disolvió 2-bromo-1-(4-metoxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo en DCM seco y se enfrió a 0 °C. Se añadieron 5 equiv. de BBr₃ (solución 1,0 M en hexano) y la mezcla se agitó durante una noche. Aún a 0 °C, la reacción se interrumpió con la adición de MeOH. La mezcla se diluyó con H₂O y las fases se repartieron. La fase orgánica se concentró y el producto en bruto se purificó sobre sílice usando *n*-heptano:EtOAc (4:1) en forma de una fase móvil. EN/EM m/z: 313, 315 (M+H), 311, 313 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 7,69 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 4H) y 7,16-7,10 (m, 3H).
- 30

Ejemplo 2

1-(4-Hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indolo-3-carbonitrilo (E2)

Esquema 2

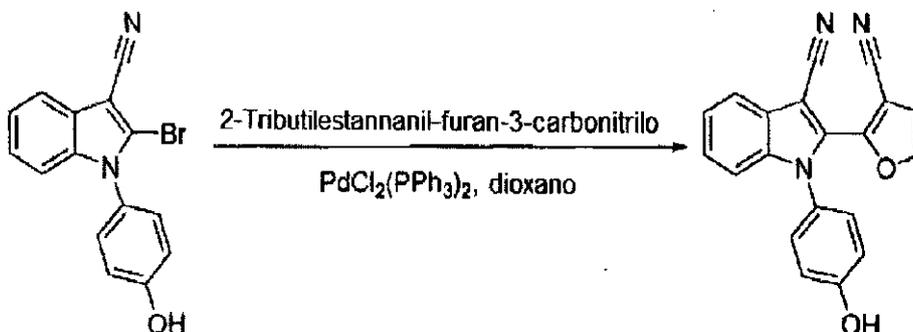


- 5 A 2-bromo-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 1) se le añadieron 2 equiv. de ácido 3-tiofenoborónico, 2,1 equiv. de carbonato potásico y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio al 10 % en mol. Se añadió THF:EtOH:H₂O (4:1:0,5) y el vial se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a 100 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con H₂O, se extrajo con EtOAc y se filtró a través de sílice. La fase orgánica se evaporó a sequedad y el producto en bruto se sometió a HPLC preparativa de fase inversa. Las
- 10 fracciones apropiadas se combinaron, se evaporaron y se identificaron por RMN ¹H y CL/EM. La pureza se determinó por HPLC analítica. EN/EM m/z: 317,9 (M+H), 314,8 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 7,73 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 1,3, 2,9 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 2,9, 5,0 Hz), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H, J = 1,3, 5,0 Hz) y 7,03 (m, 2H).

Ejemplo 3

15 2-(3-Ciano-furan-2-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (E3)

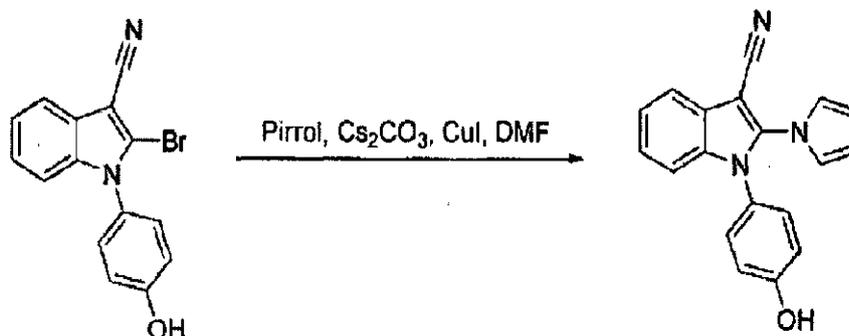
Esquema 3



- 20 Se pesaron en un vial para microondas 2-bromo-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 1, 40 mg, 0,13 mmol, 1 equiv.), 2-tributilestannanil-furan-3-carbonitrilo (63,5 mg, 0,17 mmol, 1,3 equiv.) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (9 mg, 0,01 mmol, 0,1 equiv.). Se añadió dioxano (1 ml), el vial se lavó abundantemente con nitrógeno y se tapó. La mezcla de reacción se irradió a 130 grados durante 30 min en el microondas y después la solución se filtró. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases DCM combinadas se pasaron a través de una membrana de separación de fase y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por una cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice rápida, usando un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (7:3), para retirar los restos de reactivo de estaño restantes. Las fracciones apropiadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en acetonitrilo (1 ml) y se purificaron por HPLC preparativa para dar 33 mg (rendimiento del 79 %) de producto puro al 99 %, como se determinó por HPLC analítica. (Columna: Reprosil Pur 120 ODS-3 (C18), 30 x 100 mm, 5 μm. Fase móvil A: Ácido fórmico al 0,05 %, Fase móvil B: ACN. Gradiente 20 % de A-100 % de B. EN/EM m/z: 326,1 (M+H), 324,1 (M-H);
- 25 RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 7,89 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,85 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,32 (m, 2H) y 7,04-7,01 (m, 3H).
- 30

Ejemplo 4**1-(4-Hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo (E4)**

Esquema 4

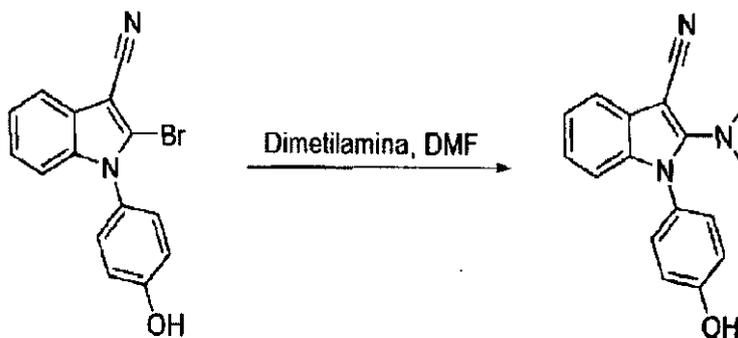


- 5 Se mezclaron 2-bromo-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 1), 1,4 equiv. de pirrol, 2 equiv. de carbonato de cesio y yoduro de cobre (I) al 20 % en mol en un vial secado a la estufa, se añadió DMF y la mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno. El vial se cerró herméticamente y se agitó a 120 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de sílice. La mezcla en bruto se evaporó a sequedad y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones apropiadas se combinaron, se evaporaron y se identificaron por RMN ¹H y CL/EM. La pureza se determinó por HPLC analítica. EN/EM m/z: 300,2 (M+H), 298,3 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 7,74 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,95 (t, 2H, J = 2,2 Hz) y 6,23 (t, 2H, J = 2,2 Hz).

Ejemplo 5**2-Dimetilamino-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (E5)**

15

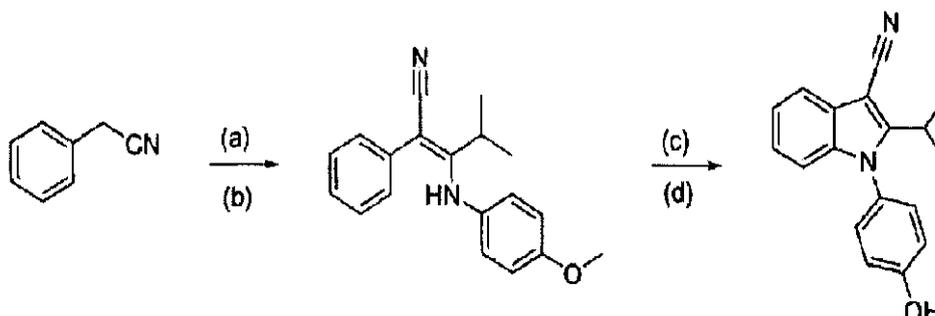
Esquema 5



- 20 Se mezcló 2-bromo-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 1) con exceso de dimetilamina en DMF (1:3) y la mezcla se agitó en un vial cerrado herméticamente a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con H₂O y DCM y después las fases se separaron. La fase orgánica se evaporó a sequedad y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones apropiadas se combinaron, se evaporaron y se identificaron por RMN ¹H y CL/EM. La pureza se determinó por HPLC analítica. EN/EM m/z: 278,1 (M+H), 276,1 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 7,42 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 3H), 6,95 (m, 1H) y 2,93 (s, 6H).

Ejemplo 6**1-(4-Hidroxi-fenil)-2-isopropil-1H-indolo-3-carbonitrilo (E6)**

Esquema 6



5

(a) NaH, isobutirato de etilo, THF; (b) 4-Metoxianilina, AcOH; (c) PIFA, CH₂Cl₂;
 (d) BBr₃, CH₂Cl₂

10

15

Etapa (a): Se disolvió cianuro de bencilo (1500 mg, 12,8 mmol) en 150 ml de THF seco y se enfrió a 0 °C. La solución se agitó a esa temperatura mientras se añadía lentamente NaH (al 60 % en aceite mineral, 663 mg). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después el baño de hielo se retiró y la agitación continuó a TA durante 120 min. Se añadió en una única vez isobutirato de etilo (1785 mg, 15,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. El THF se retiró al vacío y después el residuo se vertió sobre hielo-agua. Se añadió HCl 6 M con agitación hasta que se alcanzó un pH neutro. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida [sílice; n-heptano-EtOAc (9:1)], proporcionando 4-metil-3-oxo-2-fenil-pentanonitrilo (460 mg, 19 %).

20

Etapa (b): Se disolvieron 4-metil-3-oxo-2-fenil-pentanonitrilo (100 mg, 0,53 mmol) y 4-metoxianilina en AcOH 100 % (1 ml). La mezcla se calentó a 160 °C durante 30 min en el microondas. El disolvente se co-evaporó con tolueno al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se filtró a través de un lecho de sílice. El disolvente se retiró y la mezcla obtenida se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

30

Etapa (c): La mezcla obtenida de la etapa (b) (65 mg) y PIFA (26 mg) se disolvieron en CH₂Cl₂ (seco, 1,5 ml) y se agitó a TA durante una noche. La mezcla se extrajo en NaHCO₃/CH₂Cl₂ usando un separador de fases. La mezcla se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el 2-isopropil-1-(4-metoxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo deseado (3 mg).

Etapa (d): Se disolvió 2-isopropil-1-(4-metoxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (3 mg, 0,01 mmol) en CH₂Cl₂ seco (0,5 ml) y se agitó a 0 °C. Se añadió BBr₃ (1 M en CH₂Cl₂, 50 μl) y la mezcla se dejó en el frigorífico con agitación durante una noche. Se añadieron algunas gotas de MeOH y se agitó. El disolvente se retiró al vacío y la mezcla se repartió en H₂O/DCM. La fase orgánica se separó usando un separador de fases. El disolvente se retiró al vacío y la mezcla se sometió a cromatografía usando una columna de sílice rellena previamente (disolvente: 3-7 de EtOAc:n-Heptano), proporcionando el 1-(4-hidroxi-fenil)-2-isopropil-1H-indolo-3-carbonitrilo deseado (1,1 mg, 39 %). RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 7,64 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 3,07 (m, 1H) y 1,43 (d, 6H, J = 7,0 Hz).

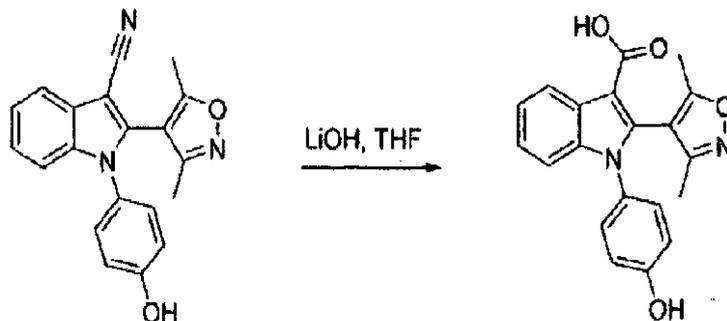
Ejemplo 7**2-Acetil-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (E7)**

35

El compuesto del título se sintetizó por hidrólisis de 2-(1-Etoxi-vinil)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo. EN/EM m/z: 277,1 (M+H), 275,1 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 7,84 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,18 (m, 1H, J = 8,0 Hz), 7,06 (m, 1H) y 2,46 (s, 3H).

Ejemplo 8**Ácido 2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carboxílico (E8)**

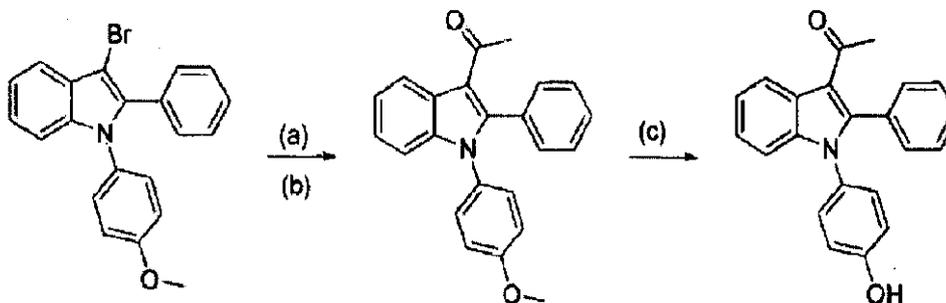
Esquema 7



- 5 Se disolvió 2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 51) en una mezcla 1:2 de THF y LiOH (ac., 2 M) y se realizó en un microondas a 160 °C durante una hora. La mezcla se diluyó con H₂O y DCM, se acidificó a pH 1 con HCl (1 M) y las fases se separaron. La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó con Chromatotrone usando MeOH al 5 % en DCM en forma de una fase móvil. EN/EM m/z: 349,4 (M+H), 347,2 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 8,31 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (s a, 1H), 6,97 (m, 2H), 2,16 (s, 3H) y 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 9**1-[1-(4-Hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-il]-etanona (E9)**

Esquema 8



- 15 (a) Etilenglicol monovinil éter, Pd(OAc)₂, dppp, KOAc, tBuNH₃Br, 1:1 de tolueno/H₂O;
(b) HCl 3 M; (c) BBr₃, DCM

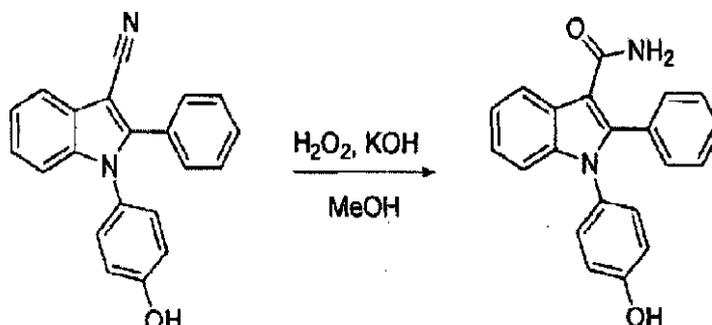
20 **Etapas (a) y (b):** Se mezclaron 1 equiv. de 3-Bromo-1-(4-metoxi-fenil)-2-fenil-1H-indol (sintetizado a partir de 1-(4-metoxifenil)-1H-indol mediante un procedimiento análogo al usado en las etapas (a), (b) y (c) del Ejemplo 21 seguido de las etapas (a) y (b) del Ejemplo 22), 5 equiv. de etilenglicol monovinil éter, Pd(OAc)₂ al 5 % en mol, dppp al 10 % en mol, 1,3 equiv. de acetato potásico, bromuro de tetrabutilamonio al 5 % en mol con tolueno/agua en un vial para microondas en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se realizó en un reactor de microondas a 150 °C durante 20 min. Se añadieron 2 ml de HCl 3 M y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadieron agua y DCM y las fases se separaron. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con 9:1 de heptano/EtOAc.

25 **Etapa (c):** El material de partida se disolvió en DCM seco en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se añadió BBr₃ y la temperatura se dejó alcanzar la TA durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua y las fases se separaron. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por HPLC preparativa. EN/EM m/z: 328,16 (M+H), 326,2 (M-H); RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): 8,35 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,73 (m, 2H) y 1,88 (s, 3H).

30

Ejemplo 10**Amida del ácido 1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carboxílico (E10)**

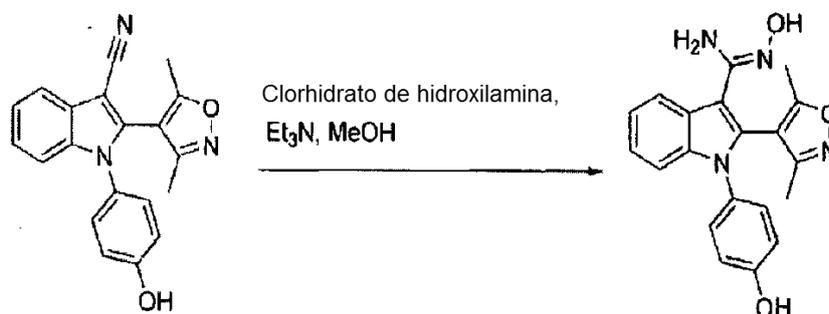
Esquema 9



- 5 Se disolvió 1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 46, 10 mg, 0,03 mmol) en 1 ml de MeOH. Se añadieron H₂O₂ (1 ml, 35 % en peso en H₂O) y KOH 2 M (0,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se acidificó con HCl 1 M y se añadió EtOAc. Las fases se separaron y los disolventes orgánicos se evaporaron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar la amida del título. EN/EM m/z: 329,1 (M+H), 327,13 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 8,34 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 3H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,07 (m, 1H) y 6,85 (m, 2H).
- 10

Ejemplo 11**(Z)-2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida (E11)**

Esquema 10



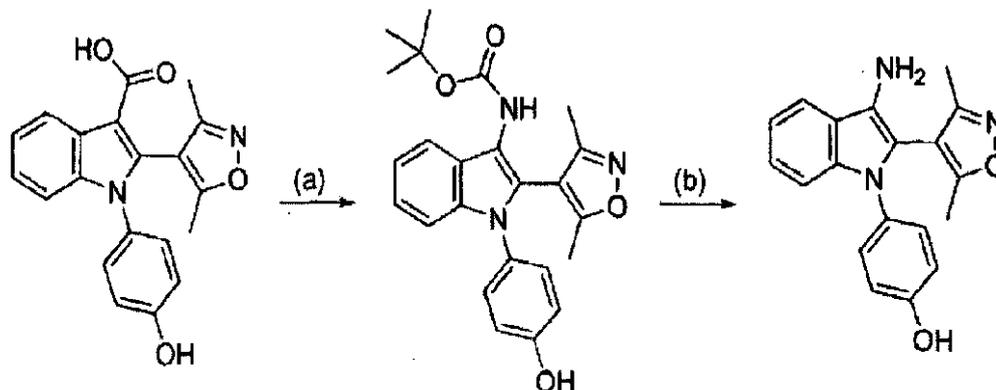
- 15 En una atmósfera de nitrógeno, una solución de 2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 51), 12 equiv. de clorhidrato de hidroxilamina y 12 equiv. de trietilamina en EtOH se calentó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con metanol, la precipitación se retiró por filtración y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones apropiadas se combinaron, se evaporaron y se identificaron por RMN ¹H y CL/EM. La pureza se determinó por HPLC analítica. EN/EM m/z: 363,5 (M+H), 361,6 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 8,14-8,13,(s, OH), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 3H), 7,15-7,06 (m, 2H), 6,96-6,91 (m, 2H), 5,18-5,07 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).
- 20

Ejemplos 12 y 13

Éster *tert*-butílico del ácido [2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-il]-carbámico (E12)

4-(3-Amino-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenol (E13)

Esquema 11



5

(a) Difenilfosforil azida, Et₃N, *t*BuOH; (b) TFA, DCM

Etapa (a): Una mezcla de ácido 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboxílico (Ejemplo 8), difenilfosforil azida (1,1 equiv.) y trietil amina (1,1 equiv.) en *tert*-BuOH se calentó en un reactor de microondas a 90 °C durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se sometió a HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron, proporcionando éster *tert*-butílico del ácido [2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-il]-carbámico (E12). EN/EM *m/z*: 420,21 (M+H), 418,22 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 7,61 (m, 1H), 7,26-7,13 (m, 5H), 6,93 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,89 (s, 3H) y 1,44 (s, 9H).

10

Etapa (b): A ta, se disolvió 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-ilcarbamato de *tert*-butilo en DCM y se trató con una cantidad catalítica de TFA hasta que la reacción se completó. La mezcla se concentró al vacío y se co-evaporó con MeOH. Se identificó 4-(3-amino-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenol (E13) con CL/EM y la pureza se determinó por HPLC analítica. EN/EM *m/z*: 320,2 (M+H) y 318,2 (M-H).

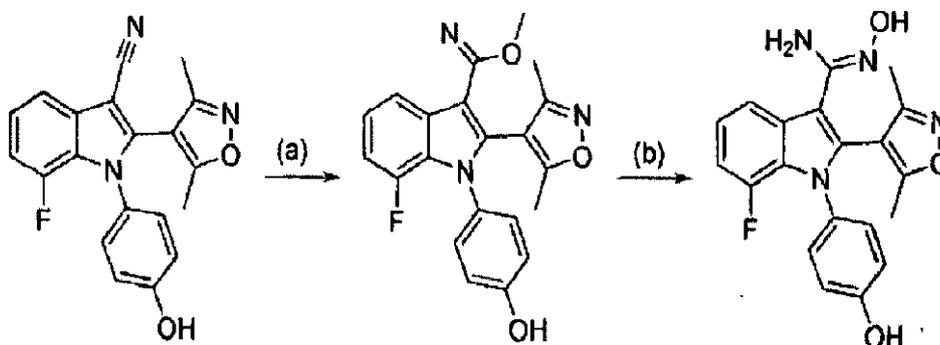
15

Ejemplo 14

(Z)-2-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-7-fluoro-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida (E14)

20

Esquema 12

(a) HCl (gas), Dioxano, MeOH; (b) Clorhidrato de hidroxilamina, NaHCO₃, EtOH

Etapa (a): Se burbujeó gas HCl en una solución enfriada (0 °C) de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-fluoro-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 230, 19 mg, 0,05 mmol) en dioxano (1,5 ml) y MeOH (0,5 ml) durante 10 min. El tubo se cerró herméticamente, la temperatura se dejó calentar a TA y la mezcla se agitó durante una noche. Los disolventes se evaporaron al vacío.

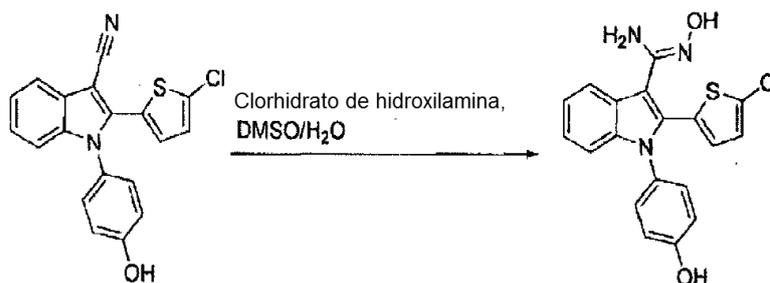
25

Etapa (b): A una solución en agitación de clorhidrato de hidroxilamina (19 mg, 0,27 mmol) en agua, se le añadió NaHCO_3 sólido (23 mg, 0,27 mmol) a TA. Se añadió el amidato anterior, disuelto en EtOH (1,5 ml), y la solución se agitó a 90 °C en un vial cerrado herméticamente durante 1 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título (Z)-2-(3,5-dimetilsoxazol-4-il)-7-fluoro-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida con un rendimiento del 10 %. EN/EM m/z: 381,1 (M+H), 279,2 (M-H); RMN ^1H (metanol- d_4 , 500 MHz): 7,68 (dd, 1H, J = 8,1, 0,7 Hz), 7,13 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 2,16 (s, 3H) y 2,00 (s, 3H).

Ejemplo 15

(Z)-2-(5-clorotiofen-2-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida (E15)

Esquema 13

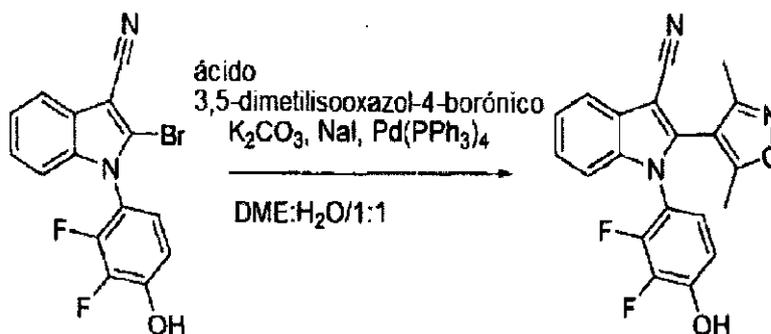


El compuesto 2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 86) se disolvió en DMSO (0,25 ml) y se añadió hidroxilamina (0,25 ml, 100 equiv.) de una solución madre 2 M de clorhidrato de hidroxilamina neutralizada con hidróxido sódico (pH = 7,01 según se midió con un pH-metro). La mezcla se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla enfriada se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones apropiadas se combinaron, se evaporaron y se identificaron por RMN ^1H y CL/EM. La pureza se determinó por HPLC analítica. EN/EM m/z: 386,3 (M+H), 384,2 (M-H); RMN ^1H (acetona- d_6 , 500 MHz): 7,89 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 4H), 7,04 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 3H) y 6,91 (d, 1H, J = 4,0 Hz).

Ejemplo 16

1-(2,3-Difluoro-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilsoxazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo (E 16)

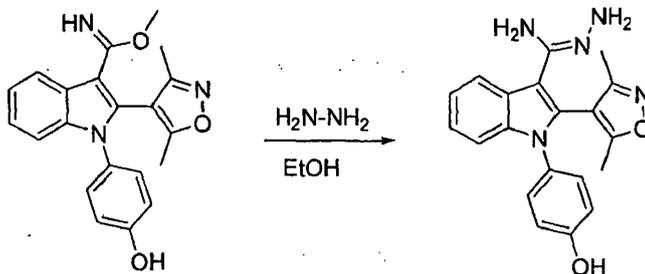
Esquema 14



A 2-bromo-1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 103) se le añadieron 1,5 equiv. de ácido 3,5-dimetilsoxazol-4-borónico, 4 equiv. de carbonato potásico, 2 equiv. de yoduro sódico y tetraquis(trifenilfosfina)paladio al 10 % en mol. Se añadió DME:H $_2$ O (1:1) y el vial se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a 150 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con H $_2$ O y se extrajo con DCM. La fase orgánica se evaporó a sequedad y se purificó sobre columna de sílice usando 1:1 de n-heptano:EtOAc en forma de una fase móvil. EN/EM m/z: 366,20 (M+H), 364,20 (M-H); RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 7,84 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 6,93 (m ancho, 2H), 2,42 (s, 1,5H), 2,24 (s, 1,5 H), 2,19 (s, 1,5H), 2,01 (s, 1,5H)

Ejemplo 17**2-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3 carbohidrazonamida (E 17)**

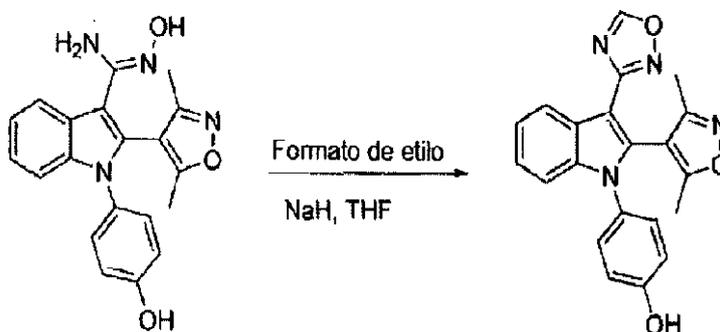
Esquema 15



- 5 Se disolvió 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carbimidato (Ejemplo 184) en EtOH y se añadieron 10 equiv. de hidrazina. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se evaporó a sequedad al vacío y después se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones se combinaron, se concentraron y el producto final se identificó por RMN ¹H y CL/EM. La pureza se determinó por HPLC analítica. EN/EM m/z: 362,21 (M+H), 360,28 (M-H); RMN ¹H (metanol-d₃, 500 MHz): 7,81 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 2,16 (s, 3H) y 1,96 (s, 3H).

Ejemplo 18**4-(2-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)fenol (E18)**

Esquema 16



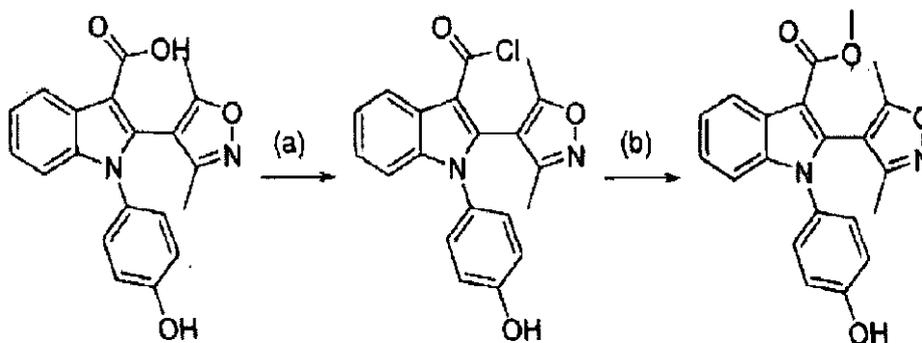
- 15 Se disolvió (Z)-2-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3 carboximidamida (Ejemplo 11) en THF que contenía 4 Å de tamices moleculares en polvo. La mezcla se agitó durante 30 min en una atmósfera de N₂. Se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 7,0 mg, 2,1 equiv.) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 20 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota formiato de etilo (25,6 mg, 2,5 equiv.) en THF. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se filtró a través de sílice y después se purificó usando HPLC de fase inversa, dando 4-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)fenol en forma de un polvo de color blanco: EN/EM m/z: 395,17 (M+H), 393,19 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 9,21 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 2,17 (s, 3H) y 1,98 (s, 3H).

25

Ejemplo 19

2-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (E 19)

Esquema 17



5 (a) Cloruro de tionilo, DMF; (b) Hidroxilamina, MeOH

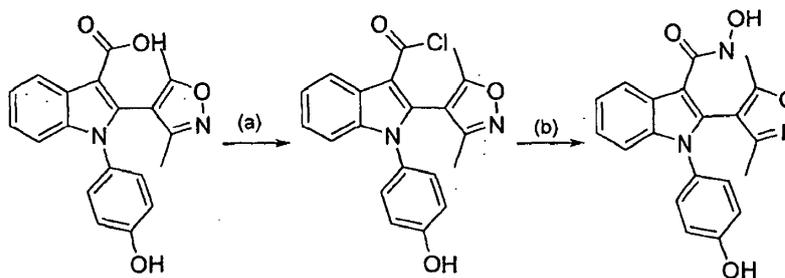
Etapa (a): Se disolvió ácido 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboxílico (Ejemplo 8, 6,0 mg, 0,02 mmol) en 0,5 ml de cloruro de tionilo y se añadieron 2 gotas de DMF. La mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h y después se evaporó cuidadosamente al vacío.

10 **Etapa (b):** Se disolvió cloruro de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carbonilo en 0,5 ml de MeOH seco y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se preparó hidroxilamina fresca vertiendo una solución en MeOH (0,3 ml) de clorhidrato de hidroxilamina (12 mg, 0,17 mmol) en una solución en MeOH (0,3 ml) de KOH (19 mg, 0,33 mmol). La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y la solución enfriada de cloruro de ácido. Después de 5 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 10 min. Se añadieron agua, HCl 1 M y EtOAc y las fases se separaron. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por HPLC preparativa, proporcionando 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo con un rendimiento del 16 %. EN/EM m/z: 363,11 (M+H), 361,13 (M-H); RMN ¹H (metanol-d₄, 500 MHz): 8,21 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,13 (s a, 1H), 7,01 (s a, 1H), 6,88 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,12 (s, 3H) y 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 20

20 2-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-N-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboxamida (E20)

Esquema 18



(a) Dicloruro de oxalilo, DMF, DCM; (b) Hidroxilamina, Et₃N, NMP

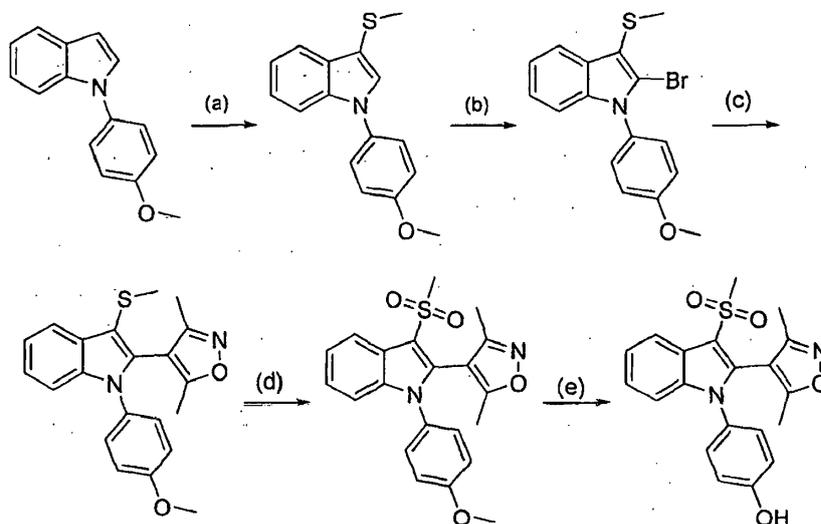
25 **Etapa (a):** Se añadieron dicloruro de oxalilo (75 μl, 0,86 mmol) y una gota de DMF a una solución enfriada (0 °C) de ácido 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboxílico (Ejemplo 8, 30 mg, 0,09 mmol) en DCM seco. La temperatura se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. Los disolventes se evaporaron.

30 **Etapa (b):** Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (30 mg, 0,43 mmol) y trietilamina (60 μl, 0,43 mmol) en 3 ml de NMP se añadió al producto en bruto de la etapa (a). La mezcla se agitó a TA durante 15 min. Se añadieron agua y EtOAc y las fases se separaron. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboxamida con un rendimiento del 32 %. EN/EM m/z: 364,15 (M+H), 362,19 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 7,40 (m, 1H), 6,80-6,70 (m, 3H), 6,62 (m, 2H), 6,39 (m, 2H), 1,65 (s, 3H) y 1,49 (s, 3H).

Ejemplo 21

4-[2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-3-metanosulfonil-indol-1-il]-fenol (E21)

Esquema 19



- 5 (a) 2-(metiltio)isoindolin-1,3-diona, MgBr, DMA; (b) NBS, DMF;
 (c) Ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-ilborónico, Pd(PPh₃)₄, NaI, NaCO₃, DME, H₂O
 (d) Oxona, H₂O, MeOH; (e) BBr₃, DCM

10 **Etapa (a):** Se mezclaron 1-(4-metoxifenil)-1H-indol (sintetizado a partir de indol mediante un procedimiento de arilación análogo al descrito en la etapa (a) del Ejemplo 1 [procedimiento de arilación también descrito en J. Org.Chem. 2008, 73 (14), 5529-5535], 1,0 g, 4,48 mmol), 2-(metiltio)isoindolin-1,3-diona (0,95 g, 4,93 mmol) y bromuro de magnesio (8 mg, 0,045 mmol) en DMA desgasificado y se agitaron en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 90 min. Se añadieron NaOH 1 M y EtOAc. Las fases se separaron y los disolventes orgánicos se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con 20:1 de heptano/EtAc, proporcionando 1-(4-metoxifenil)-3-(metiltio)-1H-indol con un rendimiento del 80 %. EN/EM m/z: 270,11 (M+H).

15 **Etapa (b):** Se añadió NBS (529 mg, 2,97 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 1-(4-metoxifenil)-3-(metiltio)-1H-indol (800 mg, 2,97 mmol) en 10 ml de DMF. La temperatura se dejó calentar a TA y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadieron agua y DCM y las fases se separaron. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con 20:1 de heptano/EtAc, proporcionando 2-bromo-1-(4-metoxifenil)-3-(metiltio)-1H-indol con un rendimiento del 66 %. EN/EM m/z: 348,04, 350,01 (M+H).

20 **Etapa (c):** Se sintetizó 4-(1-(4-metoxifenil)-3-(metiltio)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol a partir del producto de la etapa (b) usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 16.

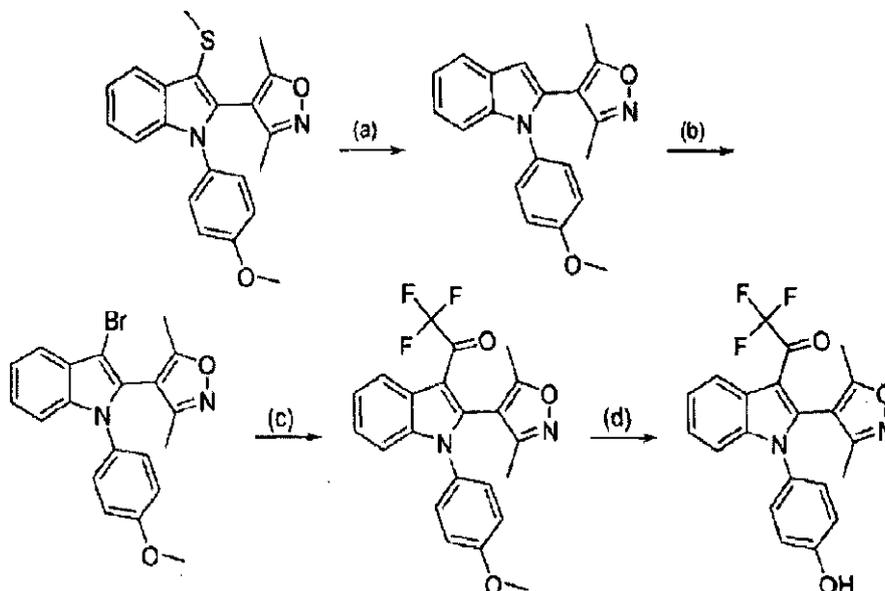
25 **Etapa (d):** Se mezcló oxona (152 mg, 0,25 mmol) con agua (1 ml) y se añadió a una mezcla enfriada (0 °C) de 4-(1-(4-metoxifenil)-3-(metiltio)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol (30 mg, 0,08 mmol) en 2 ml de MeOH. La temperatura se dejó calentar a TA y la suspensión se agitó a TA durante una noche. Se añadieron HCl 1 M y EtOAc y las fases se separaron. La fase orgánica se concentró.

30 **Etapa (e):** Se disolvió 4-(1-(4-Metoxifenil)-3-(metilsulfonil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol en 2 ml de DCM seco y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió BBr₃ (31 µl, 0,33 mmol) y la temperatura se dejó calentar a TA durante 2 h. Se añadieron agua y EtOAc y las fases se separaron. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por HPLC preparativa, proporcionando 4-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-3-metanosulfonil-indol-1-il]-fenol con un rendimiento del 27 %. EN/EM m/z: 383,11 (M+H), 381,13 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 8,12 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,30 (s, 3H) y 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 22

1-(2-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (E22)

Esquema 20



5 (a) Ácido 2-mercaptobenzoico, TFA; (b) NBS, DMF; (c) n-BuLi, anhídrido 2,2,2-trifluoroacético, THF; (d) BBr₃, DCM

10 **Etapa (a):** Se añadieron 4-(1-(4-Metoxifenil)-3-(metiltio)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol (el producto intermedio de la etapa (c) a partir de la síntesis del Ejemplo 21, 140 mg, 0,38 mmol) y ácido 2-mercaptobenzoico (118 mg, 0,77 mmol) a 5 ml de ácido trifluoroacético a TA. La mezcla se agitó en forma de una suspensión a TA en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadieron NaOH 2 M y EtAc y las fases se separaron. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con 4:1 de heptano/EtAc como eluyente, proporcionando 4-(1-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol con un rendimiento del 86 %. EN/EM m/z: 319,1, (M+H)

15 **Etapa (b):** Se añadió NBS (59 mg, 0,33 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 4-(1-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol (105 mg, 0,33 mmol) en 5 ml de DMF. La temperatura se dejó calentar a TA y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se evaporó DMF. Se añadieron DCM y agua y las fases se separaron. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con 9:1 de heptano/EtOAc, proporcionando 4-(3-bromo-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol con un rendimiento del 98 %. EN/EM m/z: 365,14 (M+H), 363,30 (M-H).

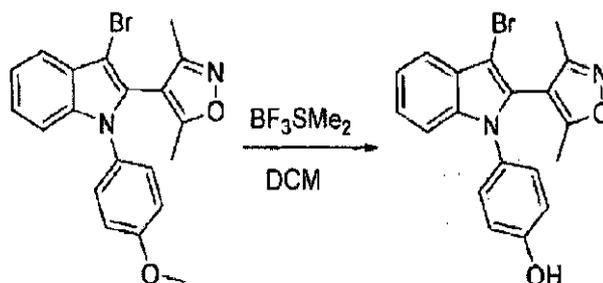
20 **Etapa (c):** Se añadió n-BuLi (10 µl, 0,03 mmol) a una solución enfriada (-78 °C) de 4-(3-bromo-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol (10 mg, 0,03 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de 5 min, se añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (7 µl, 0,05 mmol). La temperatura se dejó calentar a TA y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadieron NaHCO₃ 1 M y DCM, las fases se separaron y los disolventes se evaporaron.

25 **Etapa (d):** Se disolvió 1-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona en DCM seco y la mezcla se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió BBr₃ (17 µl, 0,1 mmol) y la temperatura se dejó calentar a TA y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadieron agua, DCM y algo de dioxano, las fases se separaron y los disolventes se evaporaron. El residuo se pasó a través de un lecho corto de sílice con EtOAc como eluyente. El residuo se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título 1-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona con un rendimiento del 46 %. EN/EM m/z: 401,1 (M+H), 399,1 (M-H); RMN ¹H (metanol-d₄, 500 MHz): 8,26 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 2,19 (s, 3H) y 2,01 (s, 3H).

30

Ejemplo 23**4-[3-bromo-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-indolo-1-il]fenol (E23)**

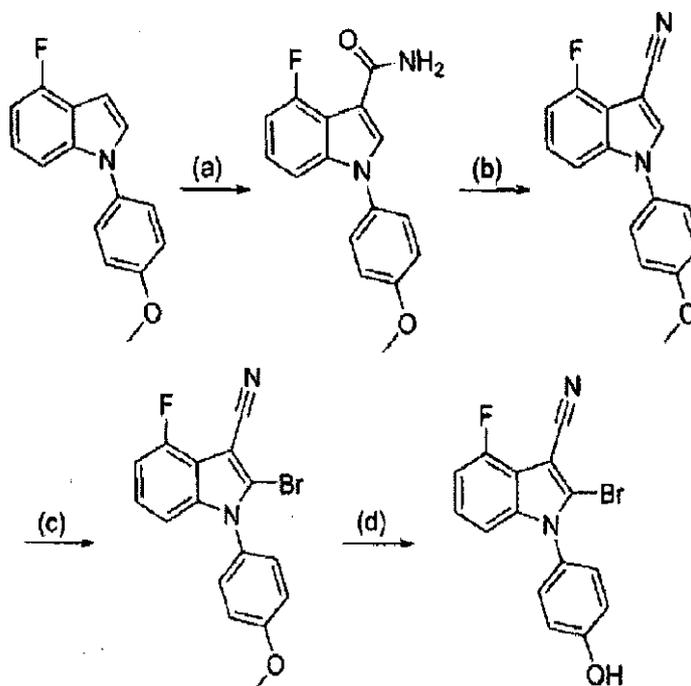
Esquema 21



- 5 A 0 °C se añadieron 10 equiv. de trifluoruro de boro-sulfuro de dimetilo a 4-[3-bromo-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il]-3,5-dimetilisoxazol (el producto intermedio de la etapa (b) a partir de la síntesis del Ejemplo 22), se disolvieron en DCM y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, la fase orgánica se concentró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones apropiadas se combinaron, se evaporaron y se identificaron por EN/EM m/z: 385,1 (M+H), 383,09 (M-H) y RMN ¹H
- 10 (acetona-d₆, 500 MHz): 7,60 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 2,28 (s, 3H) y 1,99 (s, 3H).

Ejemplo 24**2-bromo-4-fluoro-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (E24)**

Esquema 22



- 15 (a) Isocianato de clorosulfonilo, 1,2-dicloroetano; (b) Oxicloruro de fósforo; (c) t-BuLi, 1,2-dibromotetracloroetano, THF; (d) BF₃SMe₂, DCM.

Etapa (a): Se disolvió 4-fluoro-1-(4-metoxifenil)-1H-indol (sintetizado a partir de 4-fluoro-indol mediante un procedimiento de arilación análogo al descrito en la etapa (a) del Ejemplo 1 [procedimiento de arilación también descrito en J. Org. Chem. 2008, 73 (14), 5529-5535]) en 1,2-dicloroetano y se añadieron 1,2 equiv. de isocianato de clorosulfonilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se le añadió agua y el pH se ajustó a neutral mediante la adición de NaOH (ac., 1 M), y después la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El producto en bruto se purificó sobre una columna

20

de sílice usando EtOAc al 50 % en *n*-heptano en forma de una fase móvil.

Etapa (b): A 4-fluoro-1-(4-metoxifenil)-1H-indolo-3-carboxamida se le añadieron 50 equiv. de oxiclورو de fósforo y la reacción se realizó pura a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a ta y se co-evaporó con tolueno. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó en primer lugar con NaHCO₃ sat., y después con salmuera, y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El producto en bruto se purificó sobre una columna de sílice usando EtOAc al 10 % en *n*-heptano en forma de una fase móvil.

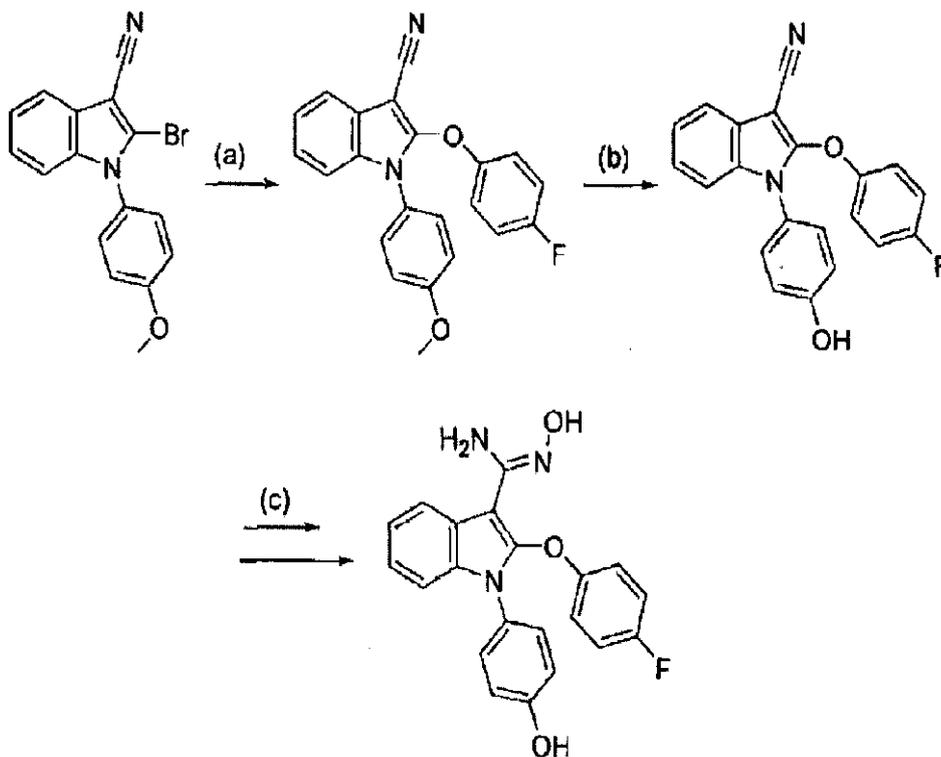
Etapa (c): El intermedio se sintetizó a partir del producto de la etapa (b) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en la etapa (b) del Ejemplo 1.

Etapa (d): El compuesto del título 2-bromo-4-fluoro-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo se sintetizó a partir del producto de la etapa (c) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 23. EN/EM m/z: 333,04 (M+H), 331,04 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 7,44 (dd, 1H, J = 8,9, 2,6 Hz), 7,39 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H, J = 8,5, 4,2 Hz) y 7,15-7,09 (m, 3H).

Ejemplo 25

(Z)-2-(4-Fluorofenoxi)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida (E25)

Esquema 23



(a) 4-Fluorofenol, carbonato potásico, DMF; (b) BF₃SMe₂, DCM; (c) 1, HCl (gas), Dioxano, MeOH 2, Clorhidrato de hidroxilamina, NaHCO₃, EtOH

Etapa (a): Una mezcla de 2-bromo-1-(4-metoxifenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (el producto intermedio de la etapa (b) a partir de la síntesis del Ejemplo 1), 5 equiv. de 4-fluorofenol y 5 equiv. de carbonato potásico se calentó a 200 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas en una atmósfera inerte. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre una columna de sílice usando EtOAc al 20 % en *n*-heptano en forma de una fase móvil.

Etapa (b): El compuesto 2-bromo-4-fluoro-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo se sintetizó a partir del producto de la etapa (a) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 23.

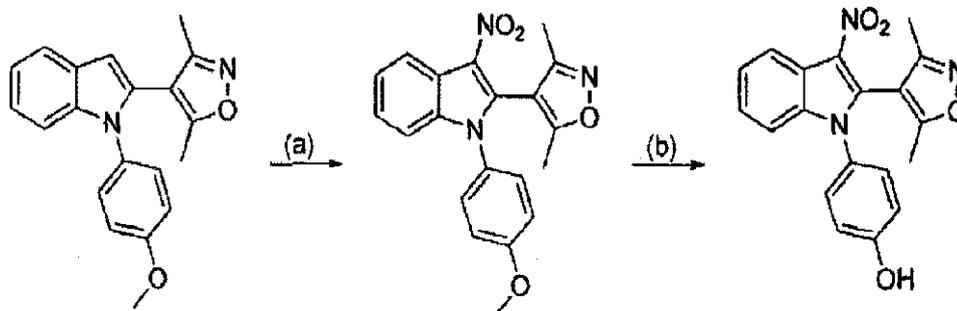
Etapa (c): El compuesto del título (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-fenoxi-1H-indolo-3-carboximidamida se sintetizó a partir del producto de la etapa (b) usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 14. EN/EM m/z: 360,18 (M+H), 358,22 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 8,24 (m, 1H), 7,25-7,14

(m, 6H), 7,09 (m, 1H), 7,00 (m, 1H) y 6,90-6,85 (m, 4H).

Ejemplo 26

4-(2-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-3-nitro-1H-indol-1-il)fenol (E26)

Esquema 24



(a) Ácido nítrico, HOAc, DCM; (b) BF_3SMe_2 , DCM

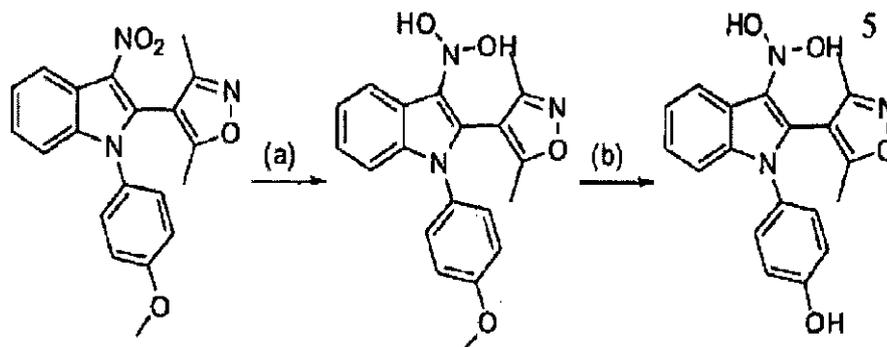
Etapa (a): A una solución de 4-(1-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol (el producto intermedio de la etapa (a) a partir de la síntesis del Ejemplo 22) en DCM se le añadió lentamente una mezcla de 2 equiv. de ácido nítrico y 20 equiv. de ácido acético. Después de 1 hora de agitación a ta, la mezcla se diluyó con agua y las fases se repartieron. La fase orgánica se concentró y se purificó sobre una columna de sílice usando EtOAc al 30 % en *n*-heptano en forma de una fase móvil.

Etapa (b): El compuesto del título 4-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-nitro-1H-indol-1-il)fenol se sintetizó a partir del producto de la etapa (a) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 23. EN/EM m/z: 350,18 (M+H), 348,22 (M-H); RMN ^1H (acetona- d_6 , 500 MHz): 8,34 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 2,22 (s, 3H) y 2,11 (s, 3H).

Ejemplo 27

4-(3-(Dihidroxi-amino)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenol (E27)

Esquema 25



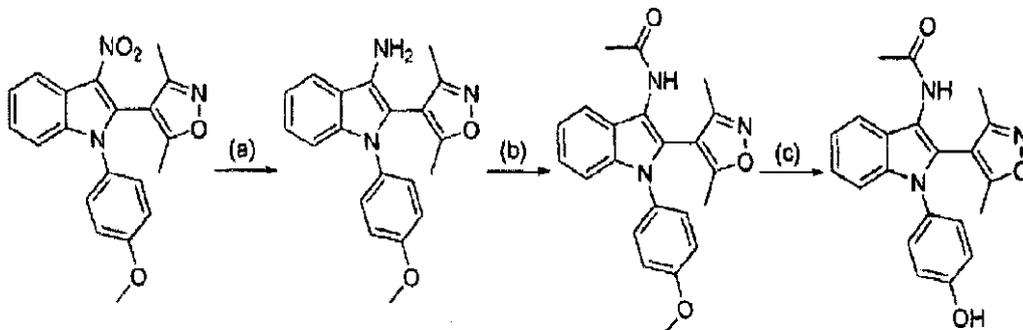
(a) Pd/C (10 %), EtOH; (b) BF_3SMe_2 , DCM

Etapa (a): Se disolvió 4-(1-(4-Metoxifenil)-3-nitro-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol (el producto intermedio de la etapa (a) a partir de la síntesis del Ejemplo 26) en EtOH (99 %), se añadió una cantidad catalítica de Pd/C (10 %) y la mezcla se agitó en una atmósfera de H_2 a 4 psi (27,58 kPa) durante una noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, se concentró y se purificó sobre una columna de sílice usando EtOAc al 45 % en *n*-heptano en forma de una fase móvil.

Etapa (b): El compuesto del título 4-(3-(dihidroxi-amino)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenol se sintetizó a partir del producto de la etapa (a) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 23. EN/EM m/z: 351,13 (M+H), 350,18 (M-H); RMN ^1H (acetona- d_6 , 500 MHz): 8,31 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,44 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,36 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,05 (m, 2H), 1,81 (s, 3H) y 1,80 (s, 3H).

Ejemplo 28**N-(2-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)acetamida (E28)**

Esquema 26



5 (a) NH_4Cl , Zn, DMF/ H_2O ; (b) Cloruro de acetilo, NaHCO_3 , Et_2O ; (c) BF_3SMe_2 , DCM

Etapa (a): A una solución de 4-[1-(4-metoxifenil)-3-nitro-1H-indol-2-il]-3,5-dimetilisoxazol (el producto intermedio de la etapa (a) a partir de la síntesis del Ejemplo 26) en DMF/agua (10:1), a 0 °C se le añadieron cloruro de amonio (5 equiv.) y cinc (5 equiv.). La mezcla se agitó durante 2 horas a esta temperatura y después se diluyó con EtOAc, el precipitado formado se retiró por filtración y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La mezcla se concentró y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10

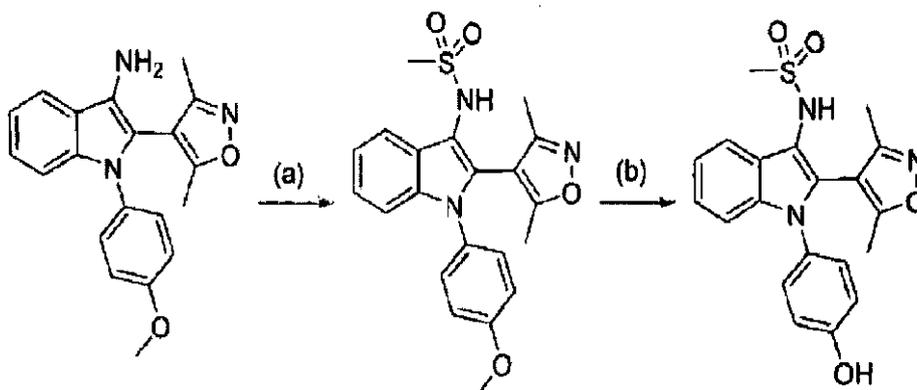
Etapa (b): Se disolvió 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-amina en éter dietílico, se enfrió a 0 °C, después se añadieron NaHCO_3 (2 equiv.) y cloruro de acetilo (2 equiv.) como una solución en éter dietílico, la mezcla se mantuvo a 0 °C y se agitó durante 1 hora. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, después posteriormente con salmuera y después se secó sobre Na_2SO_4 . La mezcla se concentró y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

15

Etapa (c): El compuesto del título N-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)acetamida se sintetizó a partir del producto de la etapa (b) usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23. EN/EM m/z: 361,21 (M+H), 360,17 (M-H); RMN ^1H (acetona- d_6 , 500 MHz): 7,58 (m, 1H), 7,21-7,11 (m, 5H), 6,93 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (s, 3H) y 1,88 (s, 3H).

20 **Ejemplo 29****N-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)metanosulfonamida (E29)**

Esquema 27



(a) Cloruro de metanosulfonilo, NaHCO_3 , Et_2O ; (b) BF_3SMe_2

Etapa (a): Se disolvió 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-amina (el producto intermedio de la etapa (a) a partir de la síntesis del Ejemplo 28) en éter dietílico, se enfrió a 0 °C, después se añadieron NaHCO_3 (2 equiv.) y cloruro de metanosulfonilo (2 equiv.) en forma de una solución en éter dietílico, la mezcla se mantuvo a 0 °C y se agitó durante 1 hora, y después a ta durante el fin de semana. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, después posteriormente con salmuera y después se secó sobre Na_2SO_4 . La mezcla se concentró y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

25

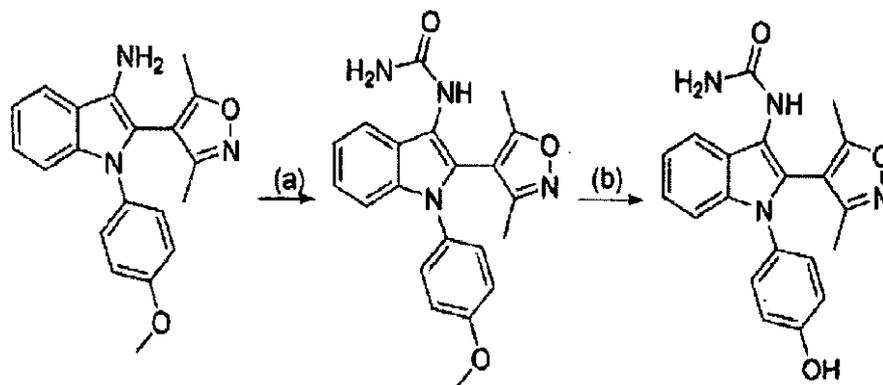
30

Etapa (b): El compuesto del título N-(2-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)metanosulfonamida se sintetizó a partir del producto de la etapa (a) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 23. EN/EM m/z: 398,17 (M+H), 396,15 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 7,82 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,26 (s, 3H) y 1,96 (s, 3H).

5 Ejemplo 30

1-(2-(3,5-Dimetilisoaxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)urea (E30)

Esquema 28



(a) Isocianatotrimetilsilano, DMF; (b) HI

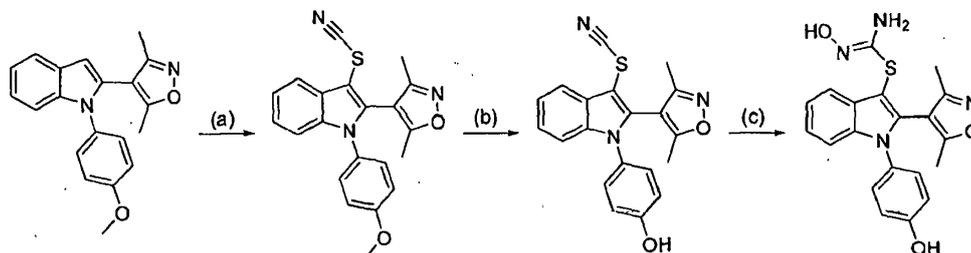
10 **Etapa (a):** Una mezcla desgasificada (N₂) de 2-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-amina (el producto intermedio de la etapa (a) a partir de la síntesis del Ejemplo 28) e isocianatotrimetilsilano (6 equiv.) en DMF se calentó en un reactor de microondas a 200 °C durante 2 x 20 min. La mezcla se enfrió, se concentró y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

15 **Etapa (b):** Se calentó 1-(2-(3,5-Dimetilisoaxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il)urea pura en ácido yodhídrico (ac., 57 %) a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se co-evaporó con DCM y EtOAc. El residuo se sometió a HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones apropiadas se combinaron, se evaporaron y se identificaron por RMN ¹H. EN/EM m/z: 363,19 (M+H), 362,18 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 7,65 (m, 1H), 7,22-7,09 (m, 5H), 6,93 (m, 2H), 2,25 (s, 3H) y 1,94 (s, 3H).

Ejemplos 31 y 32

20 **N'-Hidroxicarbamimidatoato de 4-(2-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-3-tiocianato-1H-indol-1-il)fenol (E31) 2-(3,5-Dimetilisoaxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-ilo (E32)**

Esquema 29



(a) NH₄SCN, Mn(OAc)₃, HOAc; (b) BBr₃, DCM; (c) Hidroxilamina, NaHCO₃ (ac.), DMSO

25 **Etapa (a):** Se disolvió 4-(1-(4-Metoxifenil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoaxazol (el producto intermedio de la etapa (a) a partir de la síntesis del Ejemplo 22) en AcOH y se añadieron 1,2 equiv. de amonio tiocianato. Después, se añadieron 3 equiv. de acetato de manganeso (III) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos después de lo cual el control por TLC mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Las fases se repartieron y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.). Después, la fase orgánica se evaporó a sequedad al vacío y el producto en bruto se usó sin purificación adicional. EN/EM m/z: 376,14 (M+H);

30

Etapa (b): El producto de la etapa (a) se sometió a desmetilación usando BBr₃ de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa (c) del Ejemplo 9, dando 4-(2-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-3-tiocianato-1H-indol-1-il)fenol (E31).

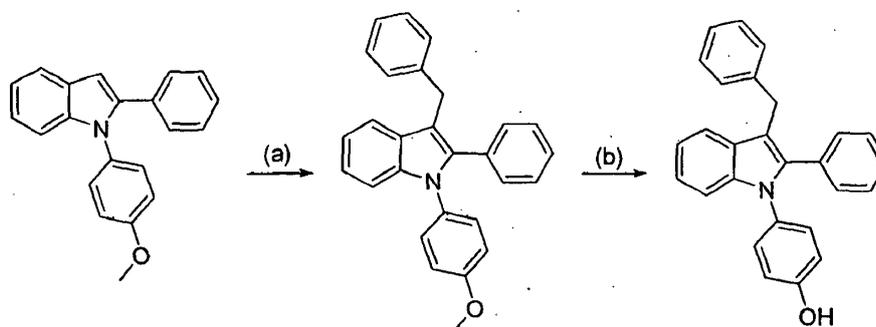
EN/EM m/z: 362,14 (M+H), 360,18 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 7,86 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 2,34 (s, 3H) y 2,03 (s, 3H).

Etapla (c): Se disolvió 4-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-tiocianato-1H-indol-1-il)fenol en DMSO y se añadieron 10 equiv. de solución madre de hidroxilamina 2 M/NaHCO₃ (ac.). La reacción se agitó a 65 °C durante una noche y se diluyó con H₂O. Se formó una precipitación después de la agitación durante 5 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y éter dietílico, se lavó con NH₄Cl (ac.) y las fases se repartieron. La fase orgánica se evaporó a sequedad al vacío y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando el compuesto del título N'-hidroxicarbamimidatoato de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-ilo (E32). EN/EM m/z: 395,17 (M+H), 393,19 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 8,88 (s ancho, 1H), 8,73 (s ancho, 1H), 7,80 - 7,78 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 3H), 7,18 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 5,11 (s ancho, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,00 (s, 3H)

Ejemplo 33

4-(3-bencil-2-fenil-1H-indol-1-il)fenol (E33)

Esquema 30



(a) Benzaldehído, TFA, Et₃Si, DCM; (b) BBr₃, DCM

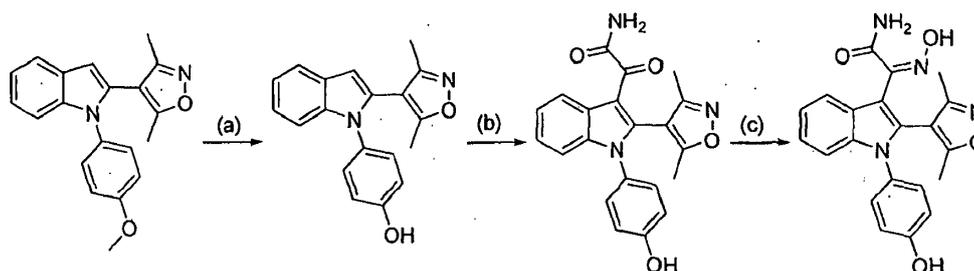
Etapla (a): Se añadió gota a gota una mezcla de 19 µl de TFA y 80 µl de Et₃SiH en 0,5 ml de DCM seco durante 5 min a una mezcla de 47 mg de 1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-indol (sintetizado a partir de 2-fenilindol mediante un procedimiento de arilación como se describe en J. Org.Chem. 2001, 66 (23), 7729-7737) y 19 µl de benzaldehído en 1 ml de DCM seco a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante una noche después de lo cual la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron 160 µl de Et₃SiH y 38 µl de TFA disuelto en 1 ml de CH₂Cl. La mezcla se agitó durante 40 min y después se basificó con NaOH 2 M (~pH 13) seguido de la adición de salmuera, extracción con diclorometano (x 3) y evaporación. Al producto en bruto se le añadieron 0,2 g de TsNHNH₂ soportado sólido junto con 3 ml de diclorometano. La mezcla se agitó suavemente durante 1 h 20 min. El polímero se retiró por filtración y el producto en bruto se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El producto se obtuvo puro sin necesidad de purificación adicional.

Etapla (b): El producto de la etapa (a) se sometió a desmetilación usando BBr₃ de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la etapa (c) del Ejemplo 9, dando 4-(3-bencil-2-fenil-1H-indol-1-il)fenol. EN/EM m/z: 376,4 (M+H), 374,2 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 7,86 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 2,34 (s, 3H) y 2,03 (s, 3H).

Ejemplos 34 y 35

2-(2-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida (E34) 2-(2-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-(hidroxiimino)acetamida (E35)

Esquema 31



(a) BBr₃, DCM; (b) Cloruro de oxalilo, DCM, NH₃/MeOH, (c) NH₂OH, EtOH

Etapa (a): Se sintetizó 4-(2-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenol a partir de 4-(1-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoaxazol (el producto intermedio de la etapa (a) a partir de la síntesis del Ejemplo 22) a través de un procedimiento análogo al descrito en la etapa (c) del Ejemplo 1.

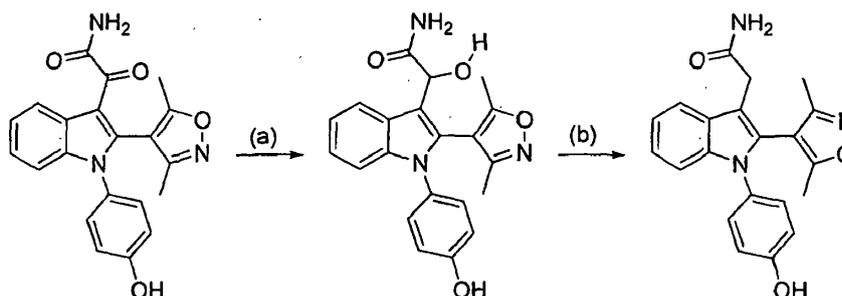
Etapa (b): Se disolvió 4-(2-(3,5-Dimetilisoaxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenol en 1 ml de diclorometano seco en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se añadieron 4 ml de cloruro de oxalilo y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h 15 min y después a temp. ambiente durante 1 h 15 min. La mezcla se concentró al vacío sin calentamiento y se añadió 1 ml de NH₃/MeOH (sat.). La mezcla se agitó durante 1 h y después se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/heptano; 4:6 a 8:2), proporcionando 2-(2-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida (E34). EN/EM m/z: 376,18 (M+H), 374,17 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 8,33 (m, 1H), 7,37-7,15 (m, 5H), 6,98 (s a, 2H), 2,27 (s, 3H) y 2,00 (s, 3H).

Etapa (c): Se añadieron 50 µl de piridina a 8,8 mg de 2-(2-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida y 32,6 mg de clorhidrato de hidroxilamina en 1,5 ml de EtOH en un vial para microondas. El vial se cerró herméticamente y se lavó abundantemente con nitrógeno. La mezcla se calentó a 150 °C durante 7,5 min y después a 150 °C durante 5 min un horno microondas Biotage Initiator. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (tampón de ácido fórmico/acetonitrilo). Se obtuvo 2-(2-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2(hidroxiimino)acetamida (E35) como una mezcla de isómeros oxima *syn* y *anti*. EN/EM m/z: 391,4 (M+H), 389,5 (M-H); RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): 7,37 (m, 1H), 7,20-7,03 (m, 5H), 6,84 (m, 2H), 2,15 (s, 3H) y 1,77 (s, 3H).

Ejemplos 36 y 37

2-(2-(3,5-Dimetilisoaxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-hidroxiacetamida (E36) **2-(2-(3,5-Dimetilisoaxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)acetamida (E37)**

Esquema 32



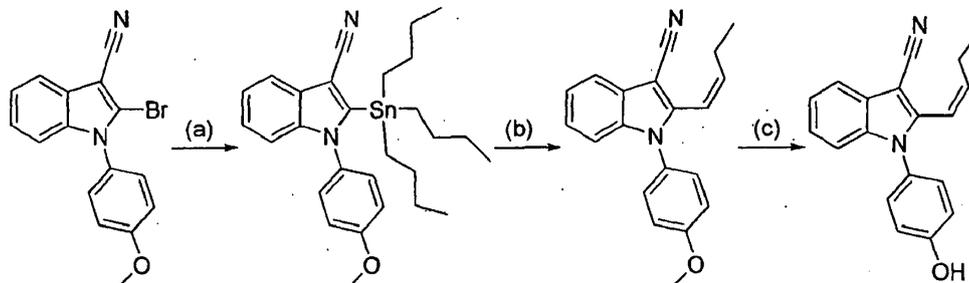
(a) NaBH₄, EtOH; (b) Et₃SiH, TFA, DCM

Etapa (a): Se mezclaron 9 mg de 2-(2-(3,5-Dimetilisoaxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida (Ejemplo 34) con 1 ml de EtOH, se añadieron 1,8 mg de NaBH₄ y la mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla se evaporó y se añadió agua seguido de la extracción con EtOAc. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (acetonitrilo/agua), proporcionando 2-(2-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-hidroxiacetamida (E36). EN/EM m/z: 376,3 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 7,78 (m, 1H), 7,13-6,93 (m, 5H), 6,79 (m, 2H), 2,23, 2,21 (dos s, 3H) y 1,93, 1,90 (dos s, 3H).

Etapa (b): Se añadieron 1 ml de TFA y 19 µl de Et₃SiH a 2-(2-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-hidroxiacetamida a 0 °C y la mezcla se agitó durante 60 min. El disolvente se evaporó sin calentamiento seguido de purificación en gel de lecho corto (EtOAc/heptano; 1:9 a 8:2), proporcionando 2-(2-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)acetamida (E37). EN/EM m/z: 362,3 (M+H); RMN ¹H (metanol-d₃, 500 MHz): 8,98 m, 1H), 8,46-8,35 (m, 5H), 8,16 (m, 2H), 4,78 (d, 2H, J = 1,9 Hz), 3,54 (s, 3H) y 3,19 (s, 3H).

Ejemplo 38**2-((4)-But-1-enil)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (E38)**

Esquema 33



- 5 (a) BuLi, cloruro de tributilestaño, THF; (b) (Z)-1-bromobuteno, dipaladio Tri-(1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona, tri *o*-tolilfosfina, DMF; (c) BF₃SMe₂, DCM

10 **Etapla (a):** A una solución enfriada de 2-bromo-1-(4-metoxifenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (el producto intermedio de la etapa (b) a partir de la síntesis del Ejemplo 1) en THF seco a -78 °C se le añadió lentamente *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 1,2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió cloruro de tributilestaño (1,5 equiv.) y la mezcla se mantuvo a -78 °C durante 1 hora, y después se agitó a ta durante una noche. La mezcla se inactivó mediante la adición de NH₄Cl sat. y después se concentró. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó sobre una columna de sílice usando EtOAc al 20 % en *n*-heptano en forma de una fase móvil.

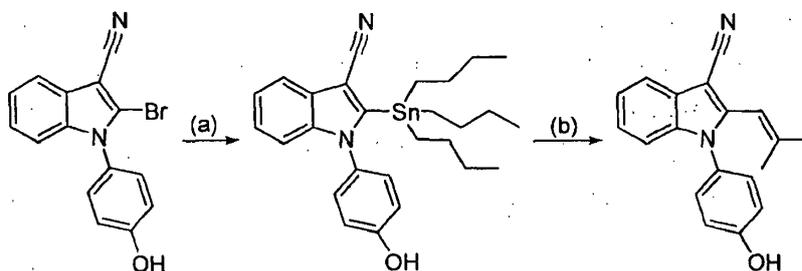
15 **Etapla (b):** Una mezcla de 1-(4-metoxifenil)-2-(tributilestannil)-1H-indolo-3-carbonitrilo, (Z)-1-bromobut-1-eno (1,2 equiv.), Pd₂(dba)₃ (3 %) y tri(*o*-tolil)fosfina (17 %) en DMF se desgasificó con N₂ y se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con NH₄Cl sat. y EtOAc y las fases se repartieron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones apropiadas se combinaron, se evaporaron y se identificaron por RMN ¹H.

20 **Etapla (c):** El compuesto del título 2-((Z)-But-1-enil)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo se sintetizó a partir del producto de la etapa (b) usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23. EN/EM m/z: 289,11 (M+H), 287,15 (M-H).

Ejemplo 39**2-(Isobut-1-enil)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (E61)**

25

Esquema 34



- (a) Hexabutildiastaño, paladio di(trifenilfósforo)-dicloruro, dioxano;
(b) 1-Bromo-metilprop-1-eno, Pd(PPh₃)₄, NMP/dioxano

30 **Etapla (a):** Se disolvió 1 equiv. de 2-bromo-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 1) en 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron 1,9 equiv. de hexabutildiastaño y 0,04 equiv. de paladio di(trifenilfósforo)-dicloruro, se desgasificaron con nitrógeno, y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se filtró para retirar el catalizador, se evaporó para retirar la mayor parte del disolvente, y el residuo se purificó sobre una columna de sílice usando 75:25 de *n*-heptano:acetato de etilo en forma de una fase móvil (rendimiento del 65 %),

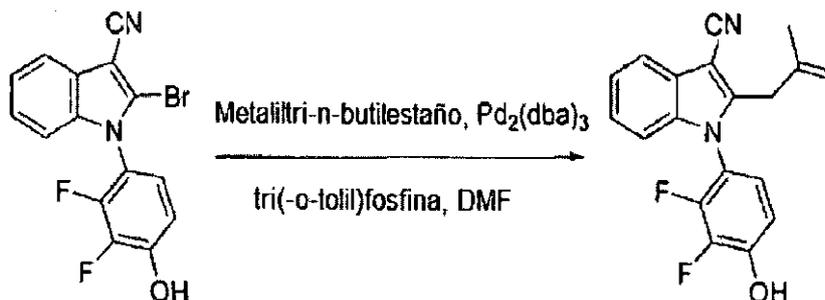
35 **Etapla (b):** Se disolvió 1 equiv. del reactivo estannil como se preparó en la etapa (a) en un disolvente mixto (1-metil-2-pirrolodiona y 1,4-dioxano, 2:1), se agitó a temperatura ambiente, se añadieron 2 equiv. de 1-bromo-

metilprop-1-eno y 0,2 % (p/p) de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio, se desgasificaron con nitrógeno y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se filtró para retirar el catalizador, se evaporó para retirar la mayor parte del disolvente, y el residuo se purificó con HPLC preparativa. EN/EM m/z: 289,11 (M+H), 287,15 (M-H); RMN ¹H (cloroformo-d, 500 MHz): 7,76 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 5,86 (m, 1H), 1,98 (d, 3H, J = 1,3 Hz) y 1,89 (d, 3H, J = 1,2 Hz).

5

Ejemplo 40**1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-alil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (E40)**

Esquema 35

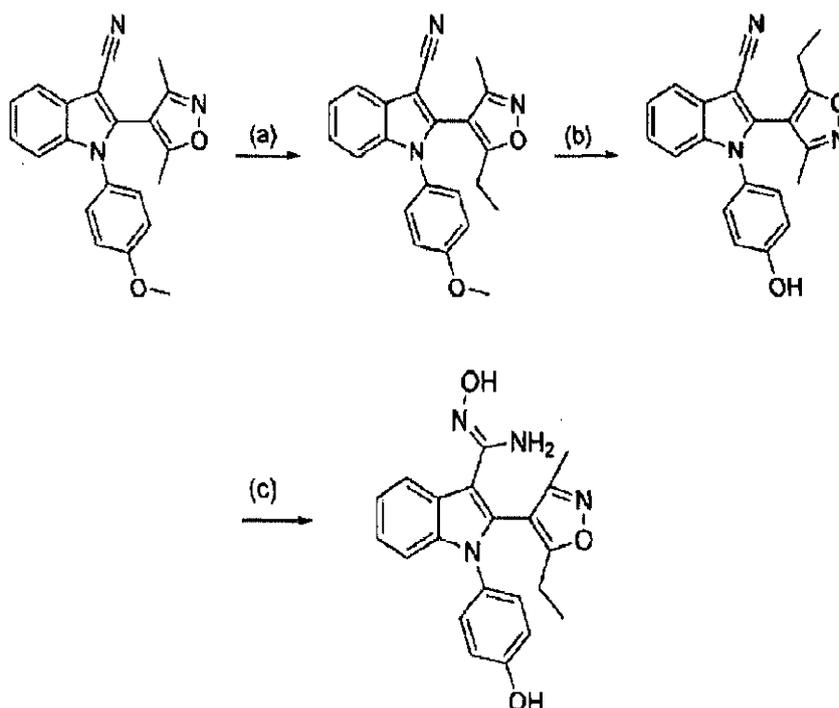


10 Una mezcla de 2-bromo-1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 103), metalitri-n-butilestaño (2 equiv.), Pd₂(dba)₃ (0,05 %) y tri(o-tolil)fosfina (20 %) se disolvió en DMF, se desgasificó con N₂ y se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl sat., se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se sometió a HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones apropiadas se combinaron, se evaporaron y se identificaron por RMN ¹H. EN/EM m/z: 289,11 (M+H), 287,15 (M-H); RMN ¹H (cloroformo-d, 500 MHz): 7,76 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 5,86 (m, 1H), 1,98 (d, 3H, J = 1,3 Hz) y 1,89 (d, 3H, J = 1,2 Hz).

15

Ejemplo 41**(Z)-2-(5-Etil-3-metilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida (E41)**

Esquema 36



20

(a) n-BuLi, Mel, THF; (b) BBr₃, DCM; (c) NH₂OH, Et₃N, MeOH

Etapa (a): Se añadieron gota a gota 38 μ l de n-butil litio (1,6 M en hexanos) a 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo (sintetizado mediante una reacción de acoplamiento del producto intermedio de la etapa (b) del Ejemplo 1 con ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico, usando un procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 16) en 1 ml de THF seco en una atmósfera de argón a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 45 min. Se añadieron 34 μ l de yoduro de metilo y la mezcla se dejó alcanzar la temp. ambiente. Después de 4 h, la mezcla se concentró al vacío y se purificó por gel de sílice (EtOAc/heptano; 1:1).

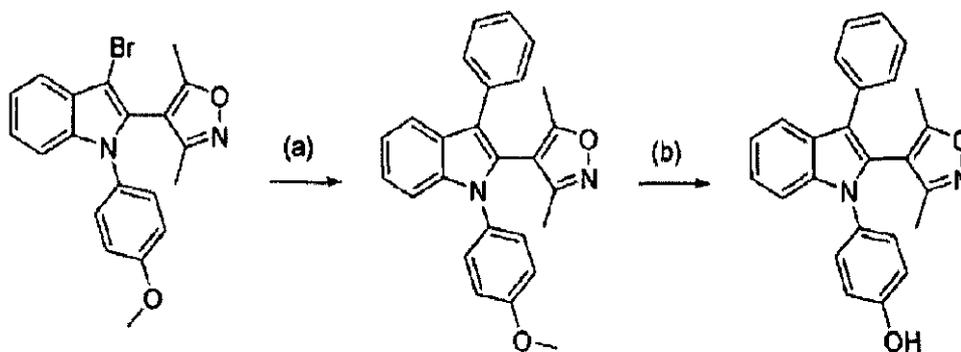
Etapa (b): El intermedio se preparó a partir de 4-(1-(4-metoxifenil)-3-fenil-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol a través de un procedimiento análogo al descrito en la etapa (c) del Ejemplo 1.

Etapa (c): El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-etil-3-metilsoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo a través de un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 11. EN/EM m/z: 377,3 (M+H), 375,4 (M-H); RMN 1 H (acetona-d₆, 500 MHz): 8,06 (m, 1H), 7,22-7,10 (m, 5H), 6,94 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,02 (s, 3H) y 1,03 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 42

4-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-fenil-1H-indol-1-il)fenol (E42)

Esquema 37



(a) Ácido fenilborónico, Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, NaI, DME/Dioxano (b) BBr₃, DCM

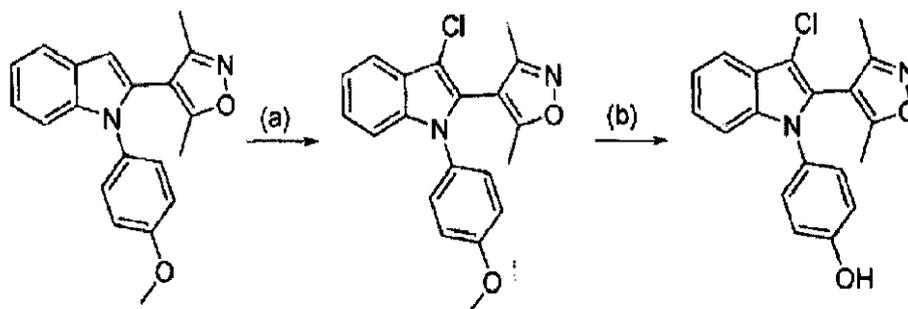
Etapa (a): Una mezcla de DME/dioxano (1:1) se desgasificó por liofilización tres veces y después se puso en una atmósfera de argón. Se pusieron 10 mg de 4-(3-bromo-1-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol (el producto intermedio de la etapa (b) a partir de la síntesis del Ejemplo 22), 6,1 mg de ácido fenil borónico, 2,9 mg de Pd(PPh₃)₄, 21 mg de carbonato potásico y 7,6 mg de NaI en un vial para microondas que se cerró herméticamente y se lavó abundantemente con argón. 0,7 ml de la solución de DME/agua se canularon al vial de microondas.

La mezcla se desgasificó por liofilización dos veces y después se lavó abundantemente con argón. La mezcla se calentó a 150 °C/15 min en un horno de microondas Biotage Initiator. El producto en bruto se filtró seguido de evaporación y filtración a través de un lecho corto de gel de sílice (EtOAc). La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/heptano; 1:9 a 2:8) dio 22,2 mg en forma de una mezcla de material de partida desbromado y producto más una pequeña cantidad de material de partida sin reaccionar de acuerdo con CLEM. Los compuestos se separaron bien por HPLC pero únicamente un punto por TLC. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa de desmetilación.

Etapa (b): El compuesto del título se preparó a partir de 4-(1-(4-metoxifenil)-3-fenil-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol a través de un procedimiento análogo al descrito en la etapa (c) del Ejemplo 1. EN/EM m/z: 381,2 (M+H); RMN 1 H (acetona-d₆, 500 MHz): 7,78 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 4H), 7,30-7,19, (m, 4H), 7,17 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 1,99 (s, 3H) y 1,77 (s, 3H).

Ejemplo 43**4-(3-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenol (E43)**

Esquema 38



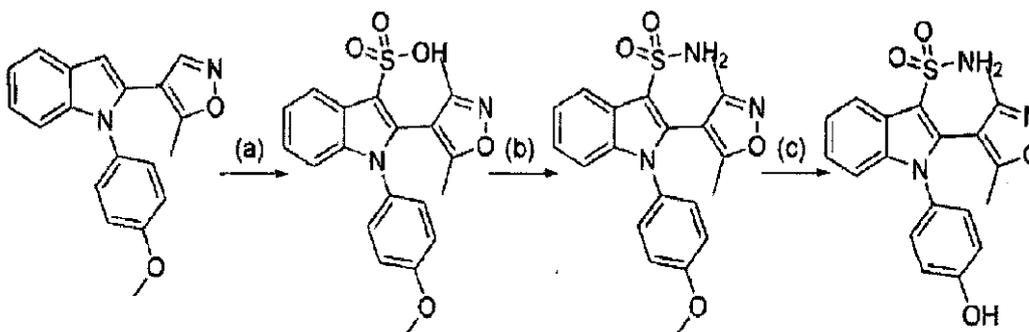
5 (a) SO_2Cl_2 , DCM; (b) $\text{BF}_3\text{Me}_2\text{S}$, DCM

Etapa (a): A una solución de 4-(1-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol (el producto intermedio de la etapa (a) a partir de la síntesis del Ejemplo 22, 7,5 mg, 0,024 mmol) en DCM se le añadieron 1,5 equiv. de SO_2Cl_2 y la mezcla se agitó a ta durante 1,5 h. La solución se concentró, dando un producto en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.

10 **Etapa (b):** El compuesto del título se preparó a partir de 4-(1-(4-metoxifenil)-3-fenil-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol a través de un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23. EN/EM m/z: 339,1 /341,1 (M+H), 337,2/339,2 (M-H); RMN ^1H (acetona- d_6 , 500 MHz): 7,78 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 4H), 7,30-7,19 (m, 4H), 7,17 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 1,99 (s, 3H) y 1,77 (s, 3H).

Ejemplo 44**2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-sulfonamida (E 44)**

Esquema 39



(a) HSO_3Cl , DCM; (b) 1, SOCl_2 2, NH_3 , MeOH; (c) $\text{BF}_3\text{Me}_2\text{S}$, DCM

20 **Etapa (a):** A una solución de 4-(1-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol (el producto intermedio de la etapa (a) a partir de la síntesis del Ejemplo 22, 7,5 mg, 0,024 mmol) en DCM se le añadió 1,0 equiv. de HSO_3Cl a 0 °C y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La solución se concentró, dando un producto sin procesar, que se usó en la siguiente etapa.

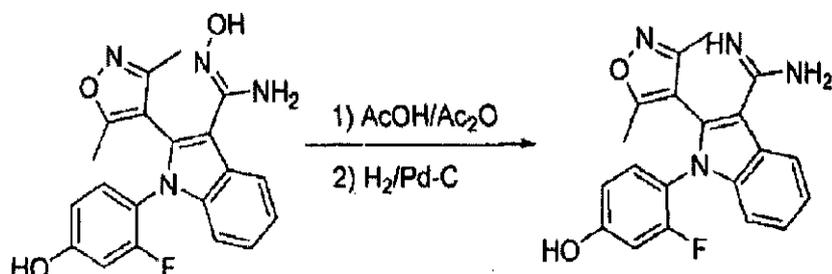
25 **Etapa (b):** A una solución del producto sin procesar de la etapa (a) en DCM se le añadieron 0,5 ml de SOCl_2 y la mezcla se agitó a 70 °C durante 15 min. La solución se concentró y se añadieron 2 ml de NH_3 saturado en MeOH y la mezcla se agitó durante una noche. La solución se concentró, dando un producto sin procesar, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa (c): El compuesto del título se preparó a partir del producto sin procesar de la etapa (b) usando el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 23. EN/EM m/z: 384,2 (M+H), 382,2 (M-H); RMN ^1H (acetona- d_6 , 500 MHz): 8,13 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 3H), 6,93 (m, 2H), 2,24 (s, 3H) y 2,05 (s, 3H).

30

Ejemplo 45**2-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida (E45)**

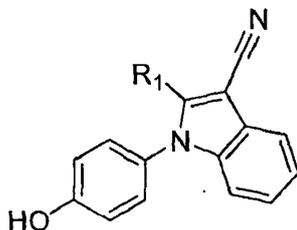
Esquema 40



- 5 Se disolvieron 0,5 mmol de (Z)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indolo-3-carboximidamida (Ejemplo 235) en 5 ml de ácido acético. Se añadió lentamente ácido acético anhídrido (4 equiv.) y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió un catalizador Pd-C (10 % sobre carbono) y la mezcla se puso en un aparato de hidrogenación en una atmósfera de H₂ a 50 psi (344,74 kPa) durante una noche. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC: (Columna: Sunfire, 20 min gradiente ácido: MeCN al 5-50 %. EN/EM m/z: 365,15 (M+11), 363,18 (M-H); RMN ¹H (MeOD, 500 MHz): 7,86 (m, 1H), 7,41-7,31 (m, 2,5H), 7,25-7,13 (m, 1,5H), 6,76 (m, 1H), 6,67, (m, 1H), 2,21, 2,15 (dos s, 3H) y 2,08, 2,06 (dos s, 3H).

Ejemplos 46-95

- 15 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General 1 anterior. Se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales de ese procedimiento general en los Ejemplos 1-5, 16 y 38-40 anteriores.



E 46	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = fenilo	
EN/EM m/z: 311,1 (pos. M + H), 309,11 (neg. M - H); RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz): 7,74 (m, 1H), 7,31-7,15 (m, 8H), 7,00 (m, 2H) y 6,80 (m, 2H).	

E 47	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = metilo	
EN/EM m/z: 249,1 (pos. M + H), 247,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,63 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,08 (m, 1H) y 2,43 (s, 3H).	

E 48	2-(3-Ciano-tiofen-2-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3-ciano-tiofen-2-ilo	
EN/EM m/z: 342,1 (pos. M + H), 340,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,95 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,84 (m, 1H), 7,52 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 3H) y 7,00 (m, 2H).	

ES 2 543 599 T3

E 49	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-((E)-propenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = (E)-propenilo	
EN/EM m/z: 275,3 (pos. M + H), 273,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,65 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 4H), 7,10 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,26 (m, 1H) y 1,91 (dd, 3H, J = 1,8, 6,9 Hz).	

E 50	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = tiofen-2-ilo	
EN/EM m/z: 317,0 (pos. M + H), 315,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,73 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H, J = 1,1, 5,0 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 1,1, 3,8 Hz), 7,37-7,29 (m, 4H), 7,15 (dd, 1H, J = 3,8, 5,0H), 7,11 (m, 1H) y 7,06 (m, 2H).	

E 51	2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo	
EN/EM m/z: 330,2 (pos. M + H), 328,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,78 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 2,36 (s, 3H) y 2,02 (s, 3H).	

E 52	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-piridin-4-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = piridina-4-ilo	
EN/EM m/z: 312,2 (pos. M + H), 310,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,35 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,79 (m, 2H) y 6,44 (m, 2H).	

E 53	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 1-metil-1H-pirrol-2-ilo	
EN/EM m/z: 314,3 (pos. M + H), 312,1 (neg. M-H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,75 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H, J = 1,9, 2,5 Hz), 6,24 (dd, 1H, J = 1,9, 3,8 Hz), 6,09 (dd, 1H, J = 2,5, 3,8 Hz) y 3,51 (s, 3H).	

5

E 54	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3-metil-tiofen-2-ilo	
EN/EM m/z: 331,4 (pos. M + H), 329,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,77 (m, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,97 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 6,95 (m, 2H) y 2,21 (s, 3H).	

E 55	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-isopropilamino-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = isopropilamino	
EN/EM m/z: 292,1 (pos. M + H), 290,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,34 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 4,33 (m, 1H) y 1,28 (d, 6H, J = 6,5 Hz).	

ES 2 543 599 T3

E 56	2-Etilamino-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = etilamino	
EN/EM m/z: 278,3 (pos. M + H), 276,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,33 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 3,65 (c, 2H, J = 7,4 Hz) y 1,27 (t, 3H, J = 7,4 Hz).	

E 57	2-Butilamino-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = butilamino	
EN/EM m/z: 306,2 (pos. M + H), 304,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,33 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 3H), 6,94 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,41 (m, 2H) y 0,92 (t, 3H, J = 7,4 Hz).	

E 58	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-piperidin-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = piperidin-1-ilo	
EN/EM m/z: 317,9 (pos. M + H), 316,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,45 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 3,27 (m, 4H), 1,54 (m, 2H) y 1,49 (m, 4H).	

E 59	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-pirrolidin-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = pirrolidin-1-ilo	
EN/EM m/z: 304,4 (pos. M + H), 302,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,33-7,29 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,40 (m, 4H) y 1,87 (m, 4H).	

5

E 60	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = morfolin-4-ilo	
EN/EM m/z: 320,3 (pos. M + H), 317,8 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,49 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 3,59 (m, 4H) y 3,28 (m, 4H).	

E 61	2-Dietilamino-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = dietilamino	
EN/EM m/z: 306,2 (pos. M + H), 304,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,47 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 3,28 (c, 4H, J = 6,9 Hz) y 1,05 (t, 6H, J = 6,9 Hz).	

E 62	2-Etil-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = etinilo	
EN/EM m/z: 259,1 (pos. M + H), 257,0 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,74 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 7,10 (m, 2H) y 4,45 (s, 1H).	

E 63	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-vinil-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = vinilo	
EN/EM m/z: 261,1 (pos. M + H), 259,0 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,70 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 4H), 7,13-7,09 (m, 3H), 6,56 (dd, 1H, J = 17,6, 11,6 Hz), 6,24 (dd, 1H, J = 17,6, 0,6 Hz) y 5,69 (dd, 1H, J = 11,6,	

0,6 Hz).

E 64	1-(4-Hidroxi-fenil)-1H-indolo-2,3-dicarbonitrilo
R ¹ = ciano	
EN/EM m/z: 258,0 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,88 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,42 (m, 1H) y 7,15 (m, 2H).	

E 65	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-prop-1-inil-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = prop-1-inilo	
EN/EM m/z: 273,1 (pos. M + H), 271,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,68 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,08 (m, 2H) y 2,09 (s, 3H).	

E 66	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-piridin-2-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = piridina-2-ilo	
EN/EM m/z: 312,1 (pos. M + H), 310,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,63 (m, 1H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,22 (m, 2H) y 6,96 (m, 2H).	

E 67	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(2-metil-alil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 2-metil-alilo	
EN/EM m/z: 289,1 (pos. M + H), 287,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,67 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 4H), 7,10-7,05 (m, 3H), 4,76 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,55 (s, 2H) y 1,66 (s, 3H).	

5

E 68	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-((Z)-propenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = (Z)-propenilo	
EN/EM m/z: 275,1 (pos. M + H), 273,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,71 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 4H), 7,17 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,20-6,12 (m, 2H) y 1,94 (d, 3H, J = 5,3 Hz).	

E 69	2-(Butil-metil-amino)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = Butil-metil-amino	
EN/EM m/z: 320,3 (pos. M + H), 318,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,43 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,20 (m, 2H) y 0,83 (t, 3H, J = 7,4 Hz).	

E 70	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-((Z)-1-metil-propenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = (Z)-1-metil-propenilo	
EN/EM m/z: 289,2 (pos. M + H), 287,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,70 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 1,78 (m, 3H) y 1,66 (m, 3H).	

ES 2 543 599 T3

E 71	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-imidazol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = imidazol-1-ilo	
EN/EM m/z: 301,1 (pos. M + H), 299,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,85 (t, 1H, J = 0,9 Hz), 7,79 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H, J = 0,9, 1,6 Hz) y 6,99 (m, 2H).	

E 72	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-[1,2,4]triazol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = [1,2,4]triazol-1-ilo	
EN/EM m/z: 302,3 (pos. M + H), 300,4 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,73 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 3H) y 6,99 (m, 2H).	

E 73	2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo	
EN/EM m/z: 329,3(pos. M + H), 327,4 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,81 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 2,15 (s, 3H) y 2,12 (s, 3H).	

E 74	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-pirazol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = pirrazol-1-ilo	
EN/EM m/z: 301,4 (pos. M + H), 299,5 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,89 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,79 (m, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 3H), 6,97 (m, 2H) y 6,47 (dd, 1H, J = 1,8, 2,6 Hz).	

5

E 75	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(5-metil-imidazol-1-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 5-metil-imidazol-1-ilo	
EN/EM m/z: 315,2 (pos. M + H), 313,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,82 (m, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 3H), 6,97 (m, 2H), 6,76 (m, 1H) y 2,13 (d, 3H, J = 1,1 Hz).	

E 76	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(5-metil-pirazol-1-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 5-metil-pirazol-1-ilo	
EN/EM m/z: 315,2 (pos. M + H), 313,3 (neg. M -H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,83 (m, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 6,19 (m, 1H) y 2,22 (s, 3H).	

E 77	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(3-metil-pirazol-1-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3-metil-pirazol-1-ilo	
EN/EM m/z: 315,2 (pos. M + H), 313,3 (pos. M + H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,76 (m, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 6,25 (d, 1H, J = 2,5 Hz) y 2,21 (s, 3H).	

ES 2 543 599 T3

E 78	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-tiazol-2-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = tiazol-2-ilo	
EN/EM m/z: 318,1 (pos. M + H), 316,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,99 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,81 (m, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,42-7,37 (m, 4H) y 7,15-7,11 (m, 3H).	

E 79	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(2-metoxi-tiazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 2-metoxi-tiazol-4-ilo	
EN/EM m/z: 348,1 (pos. M + H), 346,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,75 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,11 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,68 (s, 1H) y 4,04 (s, 3H).	

E 80	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-tiazol-4-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = tiazol-4-ilo	
EN/EM m/z: 318,1 (pos. M + H), 316,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 9,08 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,78 (m, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,17 (m, 1H) y 7,04 (m, 2H).	

E 81	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(3-metil-but-2-enil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3-metil-but-2-enilo	
EN/EM m/z: 303,1 (pos. M + H), 301,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,64 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 1,62 (m, 3H) y 1,48 (s, 3H).	

5

E 82	2-((E)-But-1-enil)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = (E)-but-1-enilo	
EN/EM m/z: 289,1 (pos. M + H), 287,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz): 7,73 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 2,23 (m, 2H) y 1,04 (t, 3H, J = 7,1 Hz).	

E 83	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(5-metil-tiofen-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 5-metil-tiofen-2-ilo	
EN/EM m/z: 331,1 (pos. M + H), 329,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,70 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 5H), 7,09-7,05 (m, 3H), 6,82 (m, 1H) y 2,45 (s, 3H).	

E 84	2-(5-Acetil-tiofen-2-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 5-acetil-tiofen-2-ilo	
EN/EM m/z: 359,3 (pos. M + H), 357,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,85 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,77 (m, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,41-7,34 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 7,08 (m, 2H) y 2,54 (s, 3H).	

ES 2 543 599 T3

E 85	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 1-metil-1H-pirrazol-4-ilo	
EN/EM m/z: 315,2 (pos. M + H), 313,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,73 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,07 (m, 1H) y 3,90 (s, 3H).	

E 86	2-(5-Cloro-tiofen-2-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 5-cloro-tiofen-2-ilo	
EN/EM m/z: 351,2 (pos. M + H), 349,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,74 (m, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,39-7,32 (m, 4H) y 7,13-7,08 (m, 4H).	

E 87	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 4-metil-tiofen-3-ilo	
EN/EM m/z: 331,4 (pos. M + H), 329,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,76 (m, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,93 (m, 2H) y 2,08 (d, 3H, J = 0,9 Hz).	

E 88	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(4-metil-tiofen-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 4-metil-tiofen-2-ilo	
EN/EM m/z: 331,4 (pos. M + H), 329,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,71 (m, 1H), 7,39 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,04 (m, 2H) y 2,23 (d, 3H, J = 0,9 Hz).	

5

E 89	2-(4-Ciano-tiofen-3-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 4-ciano-tiofen-3-ilo	
EN/EM m/z: 342,2 (pos. M + H), 340,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 8,49 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 7,81 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,26 (m, 2H) y 6,97 (m, 2H).	

E 90	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 2-metil-2H-pirazol-3-ilo	
EN/EM m/z: 315,2 (pos. M + H), 313,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,80 (m, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,42 (d, 1H, J = 2,0 Hz) y 3,77 (s, 3H).	

E 91	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirrazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 1,3,5-trimetil-1H-pirrazol-4-ilo	
EN/EM m/z: 343,1 (pos. M + H), 341,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,73 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,11 (s, 3H) y 1,96 (s, 3H).	

E 92	2-(2-Acetil-pirrol-1-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 2-acetil-pirrol-1-ilo	
EN/EM m/z: 342,2 (pos. M + H), 340,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,76 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H, J = 1,6, 2,8 Hz), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H, J = 1,6, 3,9 Hz), 7,09 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,41 (dd, 1H, J = 2,8, 3,9 Hz) y 2,23 (s, 3H).	

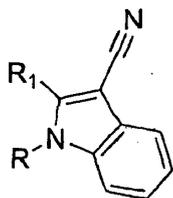
E 93	2-(2-Etil-pirrol-1-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 2-etil-pirrol-1-ilo	
EN/EM m/z: 328,4 (pos. M + H), 326,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,78 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H, J = 2,9, 1,6 Hz), 6,11 (t, 1H, J = 3,2 Hz), 5,95 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,37 (m, 1H) y 1,09 (t, 3H, J = 7,5 Hz).	

E 94	2-(2-Ciano-pirrol-1-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 2-ciano-pirrol-1-ilo	
EN/EM m/z: 325,4 (pos. M + H), 323,5 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,85 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H, J = 4,1, 1,6 Hz), 6,99 (m, 2H) y 6,45 (dd, 1H, J = 4,1, 2,9 Hz).	

E 95	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(2-metil-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 2-metil-pirrol-1-ilo	
EN/EM m/z: 314,3 (pos. M + H), 312,4 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,78 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H, J = 3,0, 1,6 Hz), 6,07 (t, 1H, J = 3,3 Hz), 5,92 (m, 1H) y 2,12 (d, 3H, J = 0,7 Hz).	

5 Ejemplos 96-159

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General 1 anterior. Se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales de este procedimiento general en los Ejemplos 1-5, 16 y 38-40 anteriores.



E 96	1-(3-Cloro-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = fenilo	R = 3-cloro-5-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 363,1 (pos. M + H), 361,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,77 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,41-7,34 (m, 4H) y 7,32 (dd, 1H, J = 10,8, 2,5 Hz).	

10

E 97	1-(3-Cloro-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(3-ciano-tiofen-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3-ciano-tiofen-2-ilo	R = 3-cloro-5-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 392,0, 394,0 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 8,00 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,84 (m, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 5,4 Hz) y 7,49-7,41 (m, 5H).	

ES 2 543 599 T3

E 98	1-(3-Cloro-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(3-ciano-furan-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3-ciano-furan-2-ilo	R = 3-cloro-5-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 376,0, 378,0 (neg. M -H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,97 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,86 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 5H) y 7,07 (d, 1H, J = 2,0 Hz).	

E 99	2-Bromo-1-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = bromo	R = 3-cloro-5-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 362,0, 364,0, 366,0 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,70 (m, 1H), 7,54 (t, 1H, J = 2,5 Hz), 7,50 (dd, 1H, J = 2,5, 10,7 Hz), 7,39-7,34 (m, 2H) y 7,27 (m, 1H).	

E 100	2-Bromo-1-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = bromo	R = 2-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 331,1, 333,2 (pos. M + H), 328,9, 331,1 (neg. M -H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,71 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,14 (m, 1H) y 6,98-6,93 (m, 2H).	

E 101	1-(2-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = fenil	R = 2-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 329,3 (pos. M + H), 327,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,78 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 3H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 6,84 (m, 1H) y 6,77 (dd, 1H, J = 2,7, 11,7 Hz).	

5

E 102	2-Bromo-1-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = bromo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 331,1, 333,2 (pos. M + H), 329,2, 331,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,70 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H, J = 2,5, 11,4 Hz), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 2H) y 7,21 (m, 1H).	

E 103	2-Bromo-1-(2,3-difluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = bromo	R = 2,3-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 349,1, 351,2 (pos. M + H), 346,9, 349,0 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,72 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,22 (m, 1H) y 7,14 (m, 1H).	

E 104	2-Bromo-1-(2,5-difluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = bromo	R = 2,5-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 349,1, 351,2 (pos. M + H), 346,9, 349,0 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,73 (m, 1H), 7,61 (dd, 1H, J = 7,2, 10,6 Hz), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,23 (m, 1H) y 7,16 (dd, 1H, J = 7,6, 10,7 Hz).	

E 105	2-Bromo-1-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = bromo	R = 3-cloro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 347,0, 349,1, (pos. M + H), 344,8, 347,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,70 (m, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 2,5, 8,5 Hz), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J = 8,5 Hz) y 7,20 (m, 1H).	

E 106	2-Bromo-1-(3,5-difluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = bromo	R = 3,5-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 349,1, 351,2 (pos. M + H), 347,2, 349,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,70 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 4H) y 7,27 (m, 1H).	

E 107	1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = fenilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 329,3 (pos. M + H), 327,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,77 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 3H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H) y 7,14-7,07 (m, 2H).	

E 108	1-(3,5-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = fenilo	R = 3,5-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 347,2 (pos. M + H), 344,8 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,77 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 3H), 7,42-7,35 (m, 3H) y 7,19 (m, 2H).	

5

E 109	1-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = fenilo	R = 3-cloro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 344,9, 347,3 (pos. M + H), 343,0 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,77 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,48 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,47-7,44 (m, 3H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H, J = 2,5, 8,8 Hz) y 7,13 (d, 1H, J = 8,8 Hz).	

E 110	1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = fenilo	R = 2,3-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 347,2 (pos. M + H), 344,8 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,80 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 3H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 2H) y 7,00 (m, 1H).	

E 111	1-(2,5-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = fenilo	R = 2,5-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 347,3 (pos. M + H), 344,8 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,79 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 3H), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,27 (m, 1H) y 6,96 (dd, 1H, J = 7,6, 10,7 Hz).	

ES 2 543 599 T3

E 112	1-(3,5-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = tiofen-3-ilo	R = 3,5-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 353,0 (pos. M + H), 351,4 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,74 (m, 1H), 7,71 (dd, 1H, J = 1,3, 2,9 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 2,9, 5,1 Hz), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,30 (m, 1H) y 7,24-7,20 (m, 3H).	

E 113	1-(3,5-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = tiofen-2-ilo	R = 3,5-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 353,0 (pos. M + H), 351,4 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,74 (m, 1H), 7,71 (dd, 1H, J = 1,2, 5,0 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 1,2, 3,8 Hz), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,25 (m, 1H) y 7,19 (dd, 1H, J = 3,8, 5,0 Hz).	

E 114	1-(3,5-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo	R = 3,5-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 366,2 (pos. M + H), 364,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,78 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 2,41 (s, 3H) y 2,09 (s, 3H).	

E 115	1-(3,5-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 1-metil-1H-pirrol-2-ilo	R = 3,5-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 350,3 (pos. M + H), 348,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,76 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H, J = 1,8, 2,6 Hz), 6,27 (dd, 1H, J = 1,8, 3,8 Hz), 6,12 (dd, 1H, J = 2,6, 3,8 Hz) y 3,61 (s, 3H).	

5

E 116	1-(3,5-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3-metil-tiofen-2-ilo	R = 3,5-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 367,1 (pos. M + H), 365,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,77 (m, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, J = 5,1 Hz) y 2,26 (s, 3H).	

E 117	1-(3,5-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 1-metil-1H-pirazol-4-ilo	R = 3,5-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 351,5 (pos. M + H), 349,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,79 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,18 (m, 1H) y 3,91 (s, 3H).	

E 118	1-(3,5-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-piridin-4-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = piridina-4-ilo	R = 3,5-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 348,2 (pos. M + H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 8,70 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 3H) y 7,24 (m, 2H).	

ES 2 543 599 T3

E 119	1-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = tiofen-3-ilo	R = 3-cloro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 351,2 (pos. M + H), 349,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,74 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 1,3, 2,8 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 2,8, 5,1 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H, J = 2,5, 8,6 Hz), 7,23 (m, 1H), 7,20 (d, 1H, J = 8,6 Hz) y 7,18 (dd, 1H, J = 1,3, 5,1 Hz).	

E 120	1-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = tiofen-2-ilo	R = 3-cloro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 351,2 (pos. M + H), 349,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,74 (m, 1H), 7,68 (dd, 1H, J = 1,3, 5,0 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 1,3, 3,8 Hz), 7,39-7,31 (m, 3H), 7,24 (d, 1H, J = 8,5 Hz) y 7,18-7,15 (m, 2H).	

E 121	1-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo	R = 3-cloro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 364,4 (pos. M + H), 362,5 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,78 (m, 1H), 7,53 (s a, 1H), 7,43-7,36 (m, 3H), 7,27 (d a, 1H, J = 7,7 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 2,39 (s, 3H) y 2,06 (s, 3H).	

E 122	1-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 1-metil-1H-pirrol-2-ilo	R = 3-cloro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 348,2 (pos. M + H), 346,0 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,75 (m, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H, J = 2,5, 8,7 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,87 (dd, 1H, J = 1,9, 2,8 Hz), 6,25 (dd, 1H, J = 1,9, 3,8 Hz), 6,10 (dd, 1H, J = 2,8, 3,8 Hz) y 3,58 (s, 3H).	

5

E 123	1-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3-metil-tiofen-2-ilo	R = 3-cloro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 365,0 (pos. M + H), 363,4 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,77 (m, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H, J = 2,6, 8,5 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 5,1 Hz) y 2,24 (s, 3H).	

E 124	1-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-2-piridin-4-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = piridina-4-ilo	R = 3-cloro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 346,1 (pos. M + H), 343,9 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,68 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,27 (dd, 1H, J = 2,5, 8,6 Hz) y 7,16 (d, 1H, J = 8,6 Hz).	

E 125	1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = tiofen-3-ilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 335,6 (pos. M + H), 333,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,74 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 1,3, 2,8 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 2,8, 5,0 Hz), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 2H) y 7,13 (m, 1H).	

ES 2 543 599 T3

E 126	1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = tiofen-2-ilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 335,6 (pos. M + H), 333,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,73 (m, 1H), 7,68 (dd, 1H, J = 1,3, 5,0 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 1,3, 3,8 Hz), 7,39-7,32 (m, 3H) y 7,25-7,16 (m, 4H).	

E 127	2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 348,2 (pos. M + H), 346,0 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,79 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 2,39 (s, 3H) y 2,05 (s, 3H).	

E 128	1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ =	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 332,3 (pos. M + H), 330,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,75 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,21 (dd, 1H, J = 2,1, 11,3 Hz), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H, J = 1,8, 2,5 Hz), 6,25 (dd, 1H, J = 1,8, 3,8 Hz), 6,10 (dd, 1H, J = 2,5, 3,8 Hz) y 3,56 (s, 3H).	

E 129	1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3-metil-tiofen-2-ilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 349,4 (pos. M + H), 347,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,77 (m, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H, J = 2,4, 11,4 Hz), 7,15-7,08 (m, 2H), 7,00 (d, 1H, J = 5,1 Hz) y 2,24 (s, 3H).	

E 130	1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 1-metil-1H-pirrazol-4-ilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 333,2 (pos. M + H), 331,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,76 (s a, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 0,6 Hz), 7,36-7,23 (m, 4H), 7,16 (in, 1H), 7,12 (m, 1H) y 3,91 (s, 3H).	

5

E 131	1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-piridin-4-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = piridina-4-ilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 330,2 (pos. M + H), 328,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 8,68 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H) y 7,17-7,12 (m, 2H).	

E 132	2-Dimetilamino-1-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = dimetilamino	R = 2-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 296,3 (pos. M + H), 294,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,45-7,41 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,69-6,85 (m, 3H) y 2,96 (s, 6H).	

E 133	2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo	R = 2-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 348,2 (pos. M + H), 346,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,80 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 2,34, 2,33 (2 s, 3H) y 2,10, 2,09 (2 s, 3H).	

E 134	1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-((E)-propenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = (E)-propenilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 293,1 (pos. M + H), 291,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,66 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 4H), 7,16 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,29 (m, 1H) y 1,92 (dd, 3H, J = 1,9, 6,9 Hz).	

E 135	1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-((Z)-propenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = (Z)-propenilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 293,1 (pos. M + H), 291,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,71 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,23-6,16 (m, 2H) y 1,94 (m, 3H).	

E 136	1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-((Z)-propenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = (Z)-propenilo	R = 2,3-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 311,0 (pos. M + H), 309,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz): 7,79 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,17 (m, 1H), 6,10 (m, 1H) y 1,98 (dd, 3H, J = 1,5, 6,9 Hz).	

5

E 137	1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-vinil-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = vinilo	R = 2,3-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 297,0 (pos. M + H), 295,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz): 7,78 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,08-6,99 (m, 3H), 6,46 (dd, 1H, J = 11,7, 17,8 Hz), 6,31 (d, 1H, J = 17,8 Hz) y 5,67 (d, 1H, J = 11,7 Hz).	

E 138	1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = tiofen-3-ilo	R = 2,3-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 353,3 (pos. M + H), 351,4 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,77 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H, J = 1,3, 2,8 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 2,8, 5,0 Hz), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H, J = 1,3, 5,0 Hz), 7,23 (m, 1H) y 7,06 (m, 1H).	

E 139	1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = tiofen-2-ilo	R = 2,3-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 353,3 (pos. M + H), 351,4 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,76 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 7,21-7,19 (m, 2H) y 7,10 (m, 1H).	

E 140	1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3-metil-tiofen-2-ilo	R = 2,3-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 367,1 (pos. M + H), 365,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,80 (m, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 6,99 (m, 1H) y 2,28 (s, 3H).	

E 141	1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 1-metil-1H-pirrol-2-ilo	R = 2,3-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 350,3 (pos. M + H), 348,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,78 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,93 (dd, 1H, J = 1,5, 2,9 Hz), 6,14 (dd, 1H, J = 1,5, 3,8 Hz), 6,08 (dd, 1H, J = 2,9, 3,8 Hz) y 3,70 (s, 3H).	

E 142	2-(2-Acetil-pirrol-1-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 2-acetil-pirrol-1-ilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 360,2 (pos. M + H), 358,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,31 (m, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,16-6,96 (m, 3H), 6,85 (d, 1H, J = 5,2 Hz) y 2,09 (s, 3H).	

E 143	1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = pirrol-1-ilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 317,9 (pos. M + H), 316,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,74 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,97 (t, 2H, J = 2,2 Hz) y 6,26 (t, 2H, J = 2,2 Hz).	

5

E 144	1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = pirrol-1-ilo	R = 2,3-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 336,5 (pos. M + H), 334,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,77 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,99 (t, 2H, J = 2,2 Hz) y 6,28 (t, 2H, J = 2,2 Hz).	

E 145	1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-prop-1-inil-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = prop-1-inilo	R = 2,3-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 309,1 (pos. M + H), 307,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz): 7,74 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,98 (m, 1H) y 2,08 (s, 3H).	

E 146	1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 2-metil-prop-1-enilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 307,1 (pos. M + H), 305,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz): 7,76 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,86 (m, 1H), 1,98 (d, 3H, J = 1,3 Hz) y 1,91 (d, 3H, J = 1,4 Hz).	

E 147	1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(2-m etil-prop-1-enil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 2-metil-prop-1-enilo	R = 2,3-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 325,1 (pos. M + H), 323,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz): 7,77 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 1,96 (d, 3H, J = 1,2 Hz) y 1,91 (d, 3H, J = 1,3 Hz).	

E 148	2-(2-Acetil-pirrol-1-il)-1-(2,3-difluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 2-acetil-pirrol-1-ilo	R = 2,3-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 378,2 (pos. M + H), 376,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): dos conformaciones en proporción 2:1, 7,82-7,77 (m, 3H), 7,52 (dd, 1H, J = 2,9, 1,6 Hz), 7,47-7,42 (m, 6H), 7,35-7,34 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 2H), 7,20 (dd, 2H, J = 4,1, 1,6 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 4,0, 1,6 Hz), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,96-6,88 (m, 3H), 6,81 (m, 1H), 6,47 (dd, 1H, J = 4,0, 2,8 Hz), 6,44 (dd, 2H, J = 3,8, 2,8 Hz), 2,29 (s, 6H) y 2,21 (s, 3H).	

E 149	1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-pirazol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = pirrazol-1-ilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 319,1 (pos. M + H), 317,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,98 (dd, 1H, J = 2,6, 0,6 Hz), 7,79 (m, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H) y 6,51 (dd, 1H, J = 2,5, 1,7 Hz).	

E 150	1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-pirazol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = pirrazol-1-ilo	R = 2,3-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 337,4 (pos. M + H), 335,5 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 8,14 (d, 1H, J=2,6 Hz), 7,82 (m, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,96 (m, 1H) y 6,56 (dd, 1H, J = 2,6, 1,6 Hz).	

5

E 151	2-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 2,5-dimetil-pirrol-1-ilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 346,1 (pos. M + H), 344,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,82 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 3H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 5,83 (s, 2H) y 2,06 (s, 6H).	

E 152	2-(2-Etil-pirrol-1-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 2-etil-pirrol-1-ilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 346,1 (pos. M + H), 344,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,79 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,92 (dd, 1H, J = 2,9, 1,6 Hz), 6,14 (t, 1H, J = 3,3 Hz), 5,98 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,40 (m, 1H) y 1,10 (t, 3H, J = 7,6 Hz).	

E 153	2-(2-Ciano-pirrol-1-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 2-ciano-pirrol-1-ilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 343,1 (pos. M + H), 341,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,86 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 3H) y 6,48 (dd, 1H, J = 3,9, 2,8 Hz).	

E 154	1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 2-metil-pirrol-1-ilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 332,3 (pos. M + H), 330,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,79 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H, J = 3,1, 1,7 Hz), 6,09 (t, 1H, J = 3,1 Hz), 5,95 (m, 1H) y 2,14 (d, 1H, J = 0,9 Hz).	

E 155	1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(2-etil-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 2-etil-pirrol-1-ilo	R = 2,3-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 364,4 (pos. M + H), 362,5 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): dos conformaciones en la proporción 1,5:1, 7,83-7,80 (m, 2,5H), 7,48-7,43 (m, 5H), 7,33-7,28 (m, 4H), 7,10 (m, 1H), 6,99-6,90 (m, 4H), 6,73 (m, 1H), 6,14-6,11 (m, 2,5H), 6,00-5,99 (m, 2,5H), 2,59-2,46 (m, 3,5H), 2,36 (m, 1,5H) y 1,17-1,13 (m, 7,5H).	

E 156	2-(2-Ciano-pirrol-1-il)-1-(2,3-difluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 2-ciano-pirrol-1-ilo	R = 2,3-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 361,4 (pos. M + H), 359,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,88 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,46-7,33(m, 3H), 7,17 (dd, 1H, J = 4,0, 1,5 Hz), 7,01 (m, 1H), y 6,49 (dd, 1H, J = 3,8, 2,9 Hz).	

E 157	1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 2-metil-pirrol-1-ilo	R = 2,3-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 350,3 (pos. M + H), 348,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,82 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,09-6,85 (m, 2H), 6,08 (m, 1H), 5,97 (m, 1H) y 1,20 (s, 3H).	

E 158	1-(2-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = pirrol-1-ilo	R = 2-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 317,9 (pos. M + H), 316,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,76 (m, 1H), 7,47 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H, J = 11,5, 2,5 Hz) y 6,27 (m, 2H).	

5

E 159	1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-2-(3-metilbut-2-enil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3-metilbut-2-enilo	R = 2,3-difluoro-4-hidroxifenilo
EN/EM m/z: 317,9 (pos. M + H), 316,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,76 (m, 1H), 7,47 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H, J = 11,5, 2,5 Hz) y 6,27 (m, 2H).	

Ejemplos 160-195

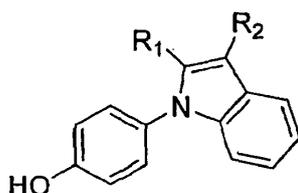
Los Ejemplos 160-162 a continuación se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General 1 anterior. Se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales de este procedimiento general para la síntesis de los Ejemplos 160-162 en los Ejemplos 1-4, 8, 16 y 38-40 anteriores.

10

Los Ejemplos 163-168 y 170-172 a continuación se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General 4 anterior. Se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales de este procedimiento general en los Ejemplos 2-4, 9 y 20-21 anteriores.

15

Los Ejemplos 173-195 a continuación se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General 1 anterior. Se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales de este procedimiento general para la síntesis de los Ejemplos 173-195 en los Ejemplos 1-4, 10-11, 14-16, 38-40 y 45 anteriores.



E 160	[1-(4-Hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-il]-acetonitrilo
R ¹ = fenilo	R ² = cianometilo
EN/EM m/z: 325,1 (pos. M + H), 323,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,81 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 5H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,88 (m, 2H) y 3,97 (s, 2H).	

E 161	Ácido [1-(4-Hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-il]-acético
R ¹ = fenilo	R ² = carboximetilo
EN/EM m/z: 344,1 (pos. M + H), 342,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,71 (m, 1H), 7,39-7,27 (m, 5H), 7,17,7,12 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 6,86 (m, 2H) y 3,74 (s, 2H).	

E 162	2-[1-(4-Hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-il]-acetamida
R ¹ = fenilo	R ² = carbamoilo
EN/EM m/z: 313,1 (pos. M + H), 311,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz): 7,68 (m, 1H), 7,32-7-23 (m, 6H), 7,20-7,18 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,81 (m, 2H) y 3,77 (s, 2H).	

5

E 163	4-(3-Isopropenil-2-fenil-indol-1-il)-fenol
R ¹ = fenilo	R ² = isopropenilo
EN/EM m/z: 326,2 (pos. M + H), 324,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,72 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 5H), 7,16-7,11 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 5,27 (m, 1H), 5,15 (m, 1H) y 1,83 (m, 3H).	

E 164	4-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-2-fenil-indol-1-il]-fenol
R ¹ = fenilo	R ² = 2-Metil-2H-pirrazol-3-ilo
EN/EM m/z: 366,2 (pos. M + H), 364,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,47-7,45 (m, 2H), 7,24-7,13 (m, 10H), 6,92 (m, 2H), 6,32 (d, 1H, J = 1,9 Hz) y 3,33 (s, 3H).	

E 165	4-(2-Fenil-3-tiazol-4-il-indol-1-il)-fenilo
R ¹ = fenilo	R ² = tiazol-4-ilo
EN/EM m/z: 369,1 (pos. M + H), 367,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 9,06 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,30 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 5H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 3H), 6,87 (m, 2H) y 6,81 (d, 1H, J = 2,2 Hz).	

E 166	4-(2-Fenil-3-prop-1-inil-indol-1-il)-fenol
R ¹ = fenilo	R ² = prop-1-inilo
EN/EM m/z: 324,2 (pos. M + H), 322,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,70 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 3H), 7,21-7,18 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,91 (m, 2H) y 2,07 (s, 3H).	

E 167	Amida del ácido 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-((E)-propenil)-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = (E)-propenilo	R ² = carbamoilo
EN/EM m/z: 293,1 (pos. M + H), 291,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,99 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 5,91 (m, 1H) y 1,73 (dd, 3H, J = 1,3, 6,6 Hz).	

E 168	Amida del ácido 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = 2-metil-prop-1-enilo	R ² = carbamoilo
EN/EM m/z: 307,2 (pos. M + H), 305,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 8,36 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,17 (m, 1H), 1,83 (d, 3H, J = 1,4 Hz) y 1,65 (d, 3H, J = 1,2 Hz).	

E 169	Amida del ácido 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-((Z)-1-metil-propenil)-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = (Z)-1-metil-propenilo	R ² = carbamoilo
EN/EM m/z: 307,1 (pos. M + H), 305,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 8,41 (m, 1H), 7,23 (s a, 2H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 3H), 5,91 (m, 1H), 1,89 (m, 3H) y 1,59 (m, 3H).	

5

E 170	4-(2-Fenil-3-pirrazol-1-il-indol-1-il)-fenol
R ¹ = fenil	R ² = pirrazol-1-il
EN/EM m/z: 352,1 (pos. M + H), 350,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,68 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,57 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H, J = 0,6, 2,5 Hz), 7,27-7,17 (m, 10H), 6,92 (m, 2H) y 6,34 (t, 1H, J = 2,1 Hz).	

E 171	4-(3-Imidazol-1-il-2-fenil-indol-1-il)-fenol
R ¹ = fenilo	R ² = imidazol-1-ilo
EN/EM m/z: 352,2 (pos. M + H), 350,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,75 (s a, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 7H), 7,25-7,19 (m, 5H) y 6,91 (m, 2H).	

E 172	4-[3-(5-Metil-pirrazol-1-il)-2-fenil-indol-1-il]-fenol
R ¹ = fenilo	R ² = 5-Metil-pirrazol-1-ilo
EN/EM m/z: 366,1 (pos. M + H), 364,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,61 (m, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,25-7,15 (m, 10H), 6,91 (m, 2H), 6,11 (d, 1H, J = 2,1 Hz) y 2,29 (s, 3H).	

E 173	Amida del ácido 2-Bromo-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = bromo	R ² = carbamoilo
EN/EM m/z: 331,0, 333,0 (pos. M + H), 329,0, 331,0 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 8,22 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,08 (m, 2H) y 7,00 (m, 1H).	

E 174	1-(4-Hidroxi-fenil)-2-((Z)-3,3,3-trifluoro-propenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = (Z)-3,3,3-trifluoro-propenilo	R ² = CN
EN/EM m/z: 329,1 (pos. M + H), 327,13 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,75 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,03 (d, 1H, J = 12,2 Hz) y 6,43 (m, 1H).	

E 175	(Z)-2-bromo-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida
R ¹ = bromo	R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo
EN/EM m/z: 346,1, 347,9 (pos. M + H), 343,9, 346,0 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 8,91-8,84 (s, OH), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,49-5,3 (m, 2H).	

E 176	(Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(1H-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carboximidamida
R ¹ pirrol-1-ilo	R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo
EN/EM m/z: 333,2 (pos. M + H), 331,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 8,25-8,22 (m, 1H), 8,14-8,12 (s, OH), 7,25-7,16 (m, 4H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,92-6,90 (t, 2H), 6,90-6,86 (m, 2H), 6,16-6,14 (t, 2H), 4,71-4,53 (m, 2H).	

5

E 177	Amida del ácido 2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R ² = carbamoilo
EN/EM m/z: 348,2 (pos. M + H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 8,26 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,21-7,08 (m, 3H), 6,95 (m, 2H), 2,20 (s, 3H) y 2,06 (s, 3H).	

E 178	(Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metilprop-1-enil)-1H-indolo-3-carboximidamida
R ¹ = 2-metil-prop-1-enilo	R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo
EN/EM m/z: 322,4 (pos. M + H), 320,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 8,14 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,13-7,05 (m, 5H) y 1,35 (s, 6H).	

E 179	Hidroxiamida del ácido 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = fenilo	R ² = hidroxicarbamoilo
EN/EM m/z: 345,13 (pos. M + H), 343,13 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 8,04 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 3H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 3H) y 6,87 (m, 2H).	

ES 2 543 599 T3

E 180	(Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carboximidamida
R ¹ = fenilo	R ² = N-Hidroxicarbamimidoílo
EN/EM m/z: 344 (pos. M + H), 342,4 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,03 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 3H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,09-7,06 (m, 3H) y 6,85 (m, 2H).	

E 181	Amida del ácido 1-(4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = pirrol-1-ilo	R ² = carbamoílo
EN/EM m/z: 318,15 (pos. M + H), 316,19 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,44 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 4H), 7,10 (m, 1H), 7,00 (t, 2H, J = 2,1 Hz), 6,90 (m, 2H) y 6,24 (t, 2H, J = 2,1 Hz).	

E 182	éster terc-butílico del ácido [1-(4-Hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indol-3-il]-carbámico
R ¹ = pirrol-1-ilo	R ² = <i>terc</i> -butoxicarbonilamino
EN/EM m/z: 390,16 (pos. M + H), 388,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,59 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,77 (m, 2H), 6,09 (m, 2H) y 1,45 (s, 9H).	

E 183	2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-N-metil-1H-indolo-3-carboxamidina
R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R ² = N-metilcarbamimidoílo
EN/EM m/z: 361,2 (pos. M + H), 359,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (metanol-d4, 500 MHz): 7,81 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 3H), 7,07 (s a, 2H), 6,91 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,14 (s, 3H) y 1,96 (s, 3H).	

5

E 184	2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carbimidato de metilo
R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R ² = imino(metoxi)metilo
EN/EM m/z: 362,3 (pos. M + H), 360,4 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz):8,26 (m, 1H), 7,27-7,04 (m, 5H), 6,96 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,21 (s, 3H) y 2,07 (s, 3H).	

E 185	N-((2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)(imino)metil)acetamida
R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R ² = (imino)metilacetamida
EN/EM m/z: RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,38 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 6,97 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,17 (s, 3H) y 1,97 (s, 3H).	

E 186	2-(5-etil-3-metilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboxamida
R ¹ = 5-etil-3-metilisoxazol-4-ilo	R ² = carbamoílo
EN/EM m/z: 362,3 (pos. M + H), 360,4 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,27 (m, 1H), 7,27-7,07 (m, 5H), 6,96 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,09 (s, 3H) y 1,04 (t, 3H, J = 7,6 Hz).	

E 187	(Z)-2-(2-etil-1H-pirrol-1-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida
R ¹ = 2-etil-1H-pirrol-1-ilo	R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo
EN/EM m/z: 361,23 (pos. M + H), 359,35 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,34 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,24 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 3H), 6,13 (t, 1H, J = 3,2 Hz), 5,91 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,25 (m, 1H) y 1,06 (t, 3H, J = 7,6 Hz).	

E 188	(Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metil-1H-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carboximidamida
R ¹ = 2-metil-1H-pirrol-1-ilo	R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo
EN/EM m/z: 347,18 (pos. M + H), 345,25 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,33 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,24 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 3H), 6,08 (t, 1H, J = 3,0 Hz), 5,88 (m, 1H) y 1,99 (s, 3H).	

E 189	1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metil-1H-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carboxamida
R ¹ = 2-metil-1H-pirrol-1-ilo	R ² = carbamoilo
EN/EM m/z: 332,16 (pos. M + H), 330,21 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,50 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,16 (t, 1H, J = 3,4 Hz), 5,96 (m, 1H) y 2,00 (s, 3H).	

E 190	4-(3-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenol
R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	R ² = Cl
EN/EM m/z: 339,1 /341,1 (pos. M + H), 337,2 /339,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz): 7,72 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 2,24 (s, 3H) y 1,99 (s, 3H).	

5

E 191	(Z)-2-((Z)-but-2-en-2-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida
R ¹ = (Z)-but-2-en-2-ilo	R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo
EN/EM m/z: 322,19 (pos. M + H), 320,27 (neg. M - H); RMN ¹ H (metanol-d3, 500 MHz): 7,69 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 3H), 6,94 (m, 2H), 5,85 (m, 1H), 1,79 (t, 3H, J = 1,3 Hz) y 1,57 (m, 3H).	

E 192	(Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-1H-indolo-3-carboximidamida
R ¹ = 5-metil-1H-pirazol-1-ilo	R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo
EN/EM m/z: 348,22 (pos. M + H), 346,23 (neg. M - H); RMN ¹ H (metanol-d3, 500 MHz): 8,10 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,32-7,21 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,14 (m, 1H) y 2,02 (s, 3H).	

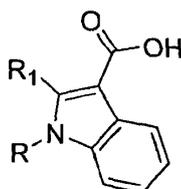
E 193	(Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(4-metiltiofen-3-il)-1H-indolo-3-carboximidamida
R ¹ = 4-metiltiofen-3-ilo	R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo
EN/EM m/z: 364,17 (pos. M + H), 362,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (metanol-d3, 500 MHz): 7,88 (m, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 3H), 6,78 (m, 2H) y 1,99 (s, 3H).	

E 194	(Z)-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N ^t -hidroxi-1-(4-liidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida
R ¹ = 2,5-dimetil-1H-pirrol-1-ilo	R ² = N-Hidroxicarbamimidoílo
EN/EM m/z: 361,4 (pos. M + H), 359,5 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,38 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 5,80 (s, 2H) y 2,00 (s, 6H).	

E 195	(Z)-N ^t -hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-fenoxi-1H-indolo-3-carboximidamida
R ¹ = fenoxi	R ² = N-Hidroxicarbamimidoílo
EN/EM m/z: 360,18 (pos. M + H), 358,22 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,24 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 6H), 7,09 (m, 1H), 7,00 (m, 1H) y 6,90-6,85 (m, 4H).	

Ejemplos 196-210

- 5 Los Ejemplos 196-210 a continuación se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General 1 anterior. Se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales de este procedimiento general para la síntesis de los Ejemplos 196-210 en los Ejemplos 1-4, 8, 16 y 38-40 anteriores.



E 196	Ácido 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = fenilo	R ² = carboxi
EN/EM m/z: 330,1 (pos. M + H), 328,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,31 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 3H) y 6,88 (m, 2H).	

E 197	Ácido 2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 367,1 (pos. M + H), 365,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,31 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,21-6,95 (m, 3H), 2,19 (s, 3H) y 2,07 (s, 3H).	

10

E 198	Ácido 2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R = 2-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 367,1 (pos. M + H), 365,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 00 MHz): 8,32 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,89-6,77 (m, 2H), 2,16, 2,15 (2s, 3H) y 2,07, 2,06 (2s, 3H).	

E 199	Ácido 1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R = 2,3-difluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 385,1 (pos. M + H), 383,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,32 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,36-7,28 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 2,20, 2,17 (2s, 3H) y 2,08, 2,05 (2s, 3H).	

E200	Ácido 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-((Z)-propenil)-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = (Z)-propenilo	R = 4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 294,1 (pos. M + H), 292,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,24 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,42 (m, 1H), 5,86 (m, 1H) y 1,46 (dd, 3H, J = 1,9, 7,1 Hz).	

E 201	Ácido 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-((E)-propenil)-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = (E)-propenilo	R = 4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 294,1 (pos. M + H), 292,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,20 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 5,72 (m, 1H) y 1,72 (dd, 3H, J = 1,8, 6,7 Hz).	

E 202	Ácido 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = 2-metil-prop-1-enilo	R = 4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 308,1 (pos. M + H), 306,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,23 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,17 (m, 1H), 1,75 (d, 3H, J = 1,3 Hz) y 1,48 (d, 3H, J = 1,2 Hz).	

5

E 203	Ácido 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(2-metil-alil)-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = 2-metil-alilo	R = 4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 308,1 (pos. M + H), 306,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,21 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,83 (s, 2H) y 1,62 (s, 3H).	

E 204	Ácido 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-((Z)-1-metil-propenil)-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = (Z)-1-metil-propenilo	R = 4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 308,1 (pos. M + H), 306,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,24 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 5,59 (m, 1H), 1,92 (m, 3H) y 1,39 (m, 3H).	

E 205	Ácido 1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = tiofen-3-ilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 354,2 (pos. M + H), 352,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,29 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H, J = 1,3, 2,9 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 3,2, 5,1 Hz), 7,28 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 3H), 7,08 (dd, 1H, J = 8,4,9,3 Hz) y 7,00 (m, 1H).	

E 206	Ácido 1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = tiofen-2-ilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 354,2 (pos. M + H), 352,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,29 (m, 1H), 7,54 (dd, 1H, J = 1,3, 5,0 Hz), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,04 (m, 1H) y 7,00 (dd, 1H, J = 3,5, 5,0 Hz).	

E 207	Ácido 1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = 1-metil-1H-pirrol-2-ilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 351,5 (pos. M + H), 349,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,30 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,16-6,93 (m, 3H), 6,75 (m, 1H) y 5,96-5,93 (m, 2H).	

E 208	Ácido 1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = 3-metil-tiofen-2-ilo	R = 3-fluoro-4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 368,0 (pos. M + H), 366,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,31 (m, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,16-6,97 (m, 3H), 6,85 (d, 1H, J = 5,1 Hz) y 2,09 (s, 3H).	

E 209	Ácido 2-Bromo-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = bromo	R = 4-hidroxi-fenilo
EN/EM m/z: 332,0, 334,0 (pos. M + H), 330,0, 332,0 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,22 (m, 1H), 7,32-7,20 (m, 4H) y 7,12-7,01 (m, 3H).	

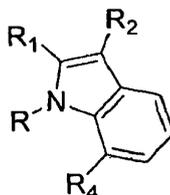
5

E 210	Ácido 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indolo-3-carboxílico
R ¹ = pirrol-1-ilo	R ² = carboxi
EN/EM m/z: 319,15 (pos. M + H), 317,16 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,03 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 3H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,09-7,06 (m, 3H) y 6,85 (m, 2H).	

Ejemplo 211

El Ejemplo 211 a continuación se preparó de acuerdo con el Procedimiento General 1 anterior. Se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales de este procedimiento general aplicable para la síntesis del Ejemplo 211 en los Ejemplos 1-5, 16 y 38-40 anteriores.

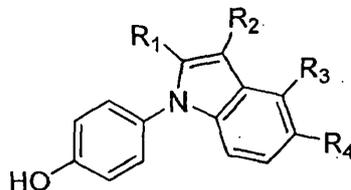
10



E 211	2,7-Dibromo-1-(2,5-difluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = bromo	R ² = ciano
R = 2,5-difluoro-4-hidroxi-fenilo	R ⁴ = bromo
EN/EM m/z: 426,8, 428,9, 431,3 (pos. M + H), 425,0, 427,1, 429,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,77 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H) y 7,25-7,21 (m, 2H).	

Ejemplos 212-228

Los Ejemplos 212-228 a continuación se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General 2 anterior. Se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales de este procedimiento general para la síntesis de los Ejemplos 212-228 en los Ejemplos 2-4, 8, 16, 24 y 38-40 anteriores.



5

E 212	2-Bromo-4-fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = Br	R ² = CN
R ³ = F	R ⁴ = H
EN/EM m/z: 332,97 (pos. M + H), 331,01 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,07 (dd, 1H, J = 10,4, 8,2 Hz) y 6,98 (d, 1H, J = 8,2 Hz).	

E 213	4-Fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = pirrol-1-ilo	R ² = CN
R ³ =F	R ⁴ = H
EN/EM m/z: 318,1 (pos. M + H), 316,14 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,34 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H, J = 10,4, 8,0 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,99 (m, 2H), 6,96 (t, 2H, J = 2,2 Hz) y 6,24 (t, 2H, J = 2,2 Hz).	

E 214	4-Fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = fenilo	R ² = CN
R ³ = F	R ⁴ =H
EN/EM m/z: 329,11 (pos. M + H), 327,15 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,51 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,09-7,06 (m, 2H) y 6,95 (m, 2H).	

E 215	2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-4-fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3,5,3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R ² = CN
R ³ = F	R ⁴ =H
EN/EM m/z: 348,11 (pos. M + H), 346,15 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,36 (m, 1H), 7,30 (s a, 2H), 7,17 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,11 (dd, 1H, J = 10,4, 7,8 Hz), 7,01 (m, 2H), 2,38 (s, 3H) y 2,05 (s, 3H).	

E 216	4-Fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 2-metil-prop-1-enilo	R ² = CN
R ³ = F	R ⁴ = H
EN/EM m/z: 307,14 (pos. M + H), 305,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,28 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,00 (dd, 1H, J = 10,5, 8,2), 6,97 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,96 (m, 1H), 1,94 (d, 3H, J = 1,2 Hz) y 1,90 (d, 3H, J = 1,4 Hz).	

10

E 217	5-Fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = fenil	R ² = CN
R ³ = H	R ⁴ = F
EN/EM m/z: 329,3 (pos. M + H), 327,4 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,50-7,42 (m, 6H), 7,27-7,22 (m, 3H), 7,14 (m, 1H) y 6,95 (m, 2H).	

E 218	2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-5-fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R ² = CN
R ³ = H	R ⁴ = F
EN/EM m/z: 348,2 (pos. M + H), 346,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,50 (dd, 1H, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 9,1, 4,4 Hz), 7,29 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 2,36 (s, 3H) y 2,02 (s, 3H).	

E 219	5-Fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 2-pirrol-1-ilo	R ² = CN
R ³ = H	R ⁴ = F
EN/EM m/z: 317,9 (pos. M + H), 316,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,46 (dd, 1H, J = 8,8, 2,5 Hz), 7,29-7,24 (m, 3H), 7,16 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,94 (t, 2H, J = 2,2 Hz) y 6,24 (t, 2H, J = 2,2 Hz).	

E 220	5-Fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 2-metil-prop-1-enilo	R ² = CN
R ³ = H	R ⁴ = F
EN/EM m/z: 307,4 (pos. M + H), 305,5 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,38 (dd, 1H, J=9,0, 2,5 Hz), 7,27 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H, J = 9,0, 4,3 Hz), 7,09-7,04 (m, 3H), 5,97 (m, 1H), 1,93 (d, 3H, J = 1,2 Hz) y 1,90 (d, 3H, J = 1,6 Hz).	

E 221	(Z)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-fluoro-N ¹ -hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida
R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R ² = N-Hidroxycarbamimidoílo
R ³ = H	R ⁴ = F
EN/EM m/z: 381,2 (pos. M+ H), 379,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,79 (dd, 1H; J=10,0, 2,5 Hz), 7,17-7,10 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 2,17 (s, 3H) y 2,01 (s, 3H).	

5

E 222	(Z)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluoro-N ¹ -hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida
R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R ² = N-Hidroxycarbamimidoílo
R ³ = F	R ⁴ = H
EN/EM m/z: 381,5 (pos. M + H), 379,3 (neg. M - H).	

E 223	(Z)-5-fluoro-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metilprop-1-enil)-1H-indolo-3-carboximidamida
R ¹ = 2-metil-prop-1-enilo	R ² = N-Hidroxicarbamimidoílo
R ³ = H	R ⁴ = F
EN/EM m/z: 340,4 (pos. M + H), 338,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,84 (dd, 1H, J = 10,4,2,7 Hz), 7,17 (m, 2H), 7,02-6,99 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 1,80 (d, 3H, J = 1,4 Hz) y 1,65 (d, 3H, J = 1,1 Hz).	

E 224	4-Cloro-2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo	R ² = CN
R ³ = Cl	R ⁴ = H
EN/EM m/z: 362,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,35-7,26 (m, 3H), 7,15 (s a, 2H), 6,90 (m, 2H), 2,32 (s, 3H) y 2,00 (s, 3H).	

E 225	2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4,5-difluoro-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo	R ² = CN
R ³ = F	R ⁴ = F
EN/EM m/z: 366,2 (pos. M + H), 364,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,41-7,28 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 2,38 (s, 3H) y 2,04 (s, 3H).	

E 226	2-(4-ciano-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-fluoro-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 4-ciano-1-metil-1H-pirazol-5-ilo	R ² = CN
R ³ = F	R ⁴ = H
EN/EM m/z: 366,2 (pos. M + H), 364,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,41-7,28 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 2,38 (s, 3H) y 2,04 (s, 3H).	

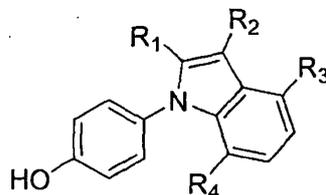
5

E 227	2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-fluoro-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida
R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	R ² = carbamimidoílo
R ³ = H	R ⁴ = F
EN/EM m/z: 365,15 (pos. M + H), 363,19 (neg. M - H); RMN ¹ H (metanol-d ₃ , 500 MHz): 7,54 (dd, 1H, J = 9,1, 2,2 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 9,3, 4,5 Hz), 7,15 (m, 1H), 7,05 (s a, 2H), 6,91 (m, 2H), 2,15 (s, 3H) y 2,00 (s, 3H).	

E 228	2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-fluoro-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboxamida
R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	R ² = carbamoílo
R ³ = H	R ⁴ = F
EN/EM m/z: 366,2 (pos. M + H), 364,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,99 (dd, 1H, J = 10,1, 2,6 Hz), 7,26-7,03 (m, 4H), 6,96 (m, 2H), 2,21 (s, 3H) y 2,07 (s, 3H).	

Ejemplos 229-232

Los Ejemplos 229-232 a continuación se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General 2 anterior. Se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales de este procedimiento general para la síntesis de los Ejemplos 229-232 en los Ejemplos 2-4, 8, 16, 24 y 38-40 anteriores.



5

E229	2-Bromo-7-fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = Br	R ² = CN
R ³ = H	R ⁴ = F
EN/EM m/z: 331,0; 333,0 (pos. M + H), 331,0; 329,0 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,45 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 3H), 7,00 (m, 1H) y 6,92 (m, 2H).	

E230	2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-7-fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R ² = CN
R ³ = H	R ⁴ = F
EN/EM m/z: 348,1 (pos. M + H), 346,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,55 (dd, 1H, J = 8,2, 0,9 Hz), 7,31 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,84-6,79 (m, 2H), 2,29 (s, 3H) y 2,00 (s, 3H).	

E 231	2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-4,7-difluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R ² = CN
R ³ = F	R ⁴ = F
EN/EM m/z: 366,2 (pos. M + H), 364,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,39-7,32 (m, 2H), 7,13-7,04 (m, 2H) 6,96-6,90 (m, 2H), 2,37 (s, 3H) y 2,07 (s, 3H).	

E 232	(Z)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4,7-difluoro-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida
R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R ² = N-Hidroxicarbamimidoílo
R ³ = F	R ⁴ = F
EN/EM m/z: 399,2 (pos. M + H), 397,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,06 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,83-6,75 (m, 3H), 2,21 (s, 3H) y 2,01 (s, 3H).	

10

Ejemplos 233-270

Los Ejemplos 233-270 a continuación se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General 1 anterior. Se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales de este procedimiento general para la síntesis de los Ejemplos 233-270 en los Ejemplos 1-4, 10-11, 14-16, 38-40 y 45 anteriores.



E 233	1-(2,5-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R = 2,5-Difluoro-4-hidroxi-fenilo	R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo
R ² = CN	R ³ = H
EN/EM m/z: 366,2 (pos. M + H), 364,6 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,80 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 2,38, 2,34 (dos s, 3H) y 2,14, 2,10 (dos s, 3H).	

E 234	1-(3-bromo-4-hidroxifenil)-2-(2-metilprop-1-enil)-1H-indolo-3-carboxamida
R = 3-bromo-4-hidroxifenilo	R ¹ = 2-metilprop-1-enilo
R ² = carbamoilo	R ³ = H
EN/EM m/z: 385,06/387,02 (pos. M + H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,35 (m, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 1,85 (d, 3H, J = 1,4 Hz) y 1,66 (d, 3H, J=1,0 Hz).	

E 235	(Z)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 2-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo	R ³ =H
EN/EM m/z: 380,3 (pos. M + H), 378,4 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,06 (m, 1H), 7,34 (t, 0,5H, J = 8,7 Hz), 7,25-7,18 (m, 2,5H), 7,07 (m, 1H), 6,84-6,74 (m, 2H), 2,17, 2,15 (dos s, 3H) y 2,05, 2,02 (dos s, 3H).	

5

E 236	(Z)-1-(2,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 2,5-Difluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo	R ³ = H
EN/EM m/z: 399,2 (pos. M + H), 397 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,07 (m, 1H), 7,40 (dd, 0,5H, J = 10,0, 6,6 Hz), 7,28-7,19 (m, 2,5H), 7,12 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 2,23, 2,17 (dos s, 3H) y 2,09, 2,02 (dos s, 3H).	

E 237	(Z)-1-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 3,5-Difluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo	R ³ = H
EN/EM m/z: 399,2 (pos. M + H), 397 (neg. M - H); H RMN (acetona-d6, 500 MHz): RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,06 (m, 1H), 7,28-7,19 (m, 3H), 7,06-7,00 (m, 2H), 2,23 (s, 3H) y 2,05 (s, 3H).	

ES 2 543 599 T3

E 238	(Z)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 3-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo	R ³ = H
EN/EM m/z: 381,5 (pos. M + H), 379,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,06 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 3H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 2,20 (s, 3H) y 2,02 (s, 3H).	

E 239	(Z)-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 3-Cloro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo	R ³ = H
EN/EM m/z: 397,4/399,2 (pos. M + H), 394,9/397,0 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,25 (m, 1H), 7,50-7,14 (m, 6H), 2,19 (s, 3H) y 2,05 (s, 3H).	

E 240	2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboxamida
R = 2-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo
R ² = carbamoilo	R ³ = H
EN/EM m/z: 366,2 (pos. M + H), 364,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,25 (m, 1H), 7,38 (t, 0,6H, J = 9,0 Hz), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,21 (t, 0,4H, J = 9,0 Hz), 7,10 (m, 1H), 6,84-6,72 (m, 2H), 2,21, 2,19 (dos s, 3H) y 2,09, 2,06 (dos s, 3H).	

E 241	(Z)-1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 2,3-difluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo	R ³ = H
EN/EM m/z: 399,2 (pos. M + H), 397,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 00 MHz): RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,07 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 3H), 7,13 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 2,19, 2,18 (dos s, 3H) y 2,05, 2,04 (dos s, 3H).	

E 242	1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxamida
R = 2,3-difluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo
R ² = carbamoilo	R ³ =H
EN/EM m/z: 384,2 (pos. M + H), 382,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 00 MHz): RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,25 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 2,5H), 7,16 (m, 1H), 7,11 (m, 0,5H), 7,01 (m, 1H), 2,23, 2,22 (dos s, 3H) y 2,09, 2,08 (dos s, 3H).	

ES 2 543 599 T3

E 243	1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-(3-metiltiofen-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R = 2-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3-metiltiofen-2-ilo
R ² = CN	R ³ = H
EN/EM m/z: 349,1 (pos. M + H), 347,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,83 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,13-7,11 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 6,71-6,67 (m, 2H) y 2,18 (s, 3H).	

E 244	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R = 2-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo
R ² = CN	R ³ = H
EN/EM m/z: 347 (pos. M + H), 345,1 (neg. M - H); H RMN (acetona-d6, 500 MHz): RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,75 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 6,83-6,76 (m, 2H), 2,13 (s, 3H) y 2,08 (s, 3H).	

E 245	1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R = 2-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-ilo
R ² = CN	R ³ = H
EN/EM m/z: 333,2 (pos. M + H), 331,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,87 (m, 1H), 7,48 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,15 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 6,69 (m, 1H), 6,60 (dd, 1H, J = 2,5, 11,0 Hz), 6,22 (d, 1H, J = 2,2 Hz) y 3,87 (s, 3H).	

E 246	1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R = 2-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo
R ² = CN	R ³ = H
EN/EM m/z: 361,4 (pos. M + H), 359,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,81 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,12 (t, 0,5H, J = 8,7 Hz), 7,02 (t, 0,5H, J = 8,7 Hz), 6,59 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 3,73, 3,70 (dos s, 3H), 2,17, 2,09 (dos s, 3H) y 2,05, 1,96 (dos s, 3H). Dos conformaciones	

5

E 247	1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo
R = 2-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-ilo
R ² = CN	R ³ = H
EN/EM m/z: 385,3 (pos. M + H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,73 (m, 1H), 7,35-7,22 (m, 4H), 7,05 (m, 1H) y 6,87-6,83 (m, 2H).	

E 248	(Z)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 2-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3-metiltiofen-2-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidoílo	R ³ = H
EN/EM m/z: 382,2 (pos. M + H), 380,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,25 (m, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,33-7,27 (m, 3H), 7,06 (m, 1H), 6,87 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,74 (s a, 2H) y 2,09 (s a, 3H).	

E 249	(Z)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 2-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidoílo	R ³ = H
EN/EM m/z: 366,2 (pos. M + H), 364,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,27 (m, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,37-7,31 (m, 3H), 7,12 (s a, 1H), 6,84 (s a, 1H), 6,70 (s a, 1H), 6,14 (s, 1H) y 3,71 (s, 3H).	

E 250	(Z)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 2-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidoílo	R ³ = H
EN/EM m/z: 394,3 (pos. M + H), 392,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,23 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,30-7,20 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 6,80-6,70 (m, 2H), 3,64, 3,63 (dos s, 3H), 2,05, 1,92 (dos s, 3H) y 1,99, 1,88 (dos s, 3H). Dos conformaciones.	

E 251	(Z)-4-fluoro-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 2-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidoílo	R ³ = F
EN/EM m/z: 384,16 (pos. M + H), 382,16 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,30-7,21 (m, 3H), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,78-6,71 (m, 2H), 6,12 (d, 1H, J = 1,9 Hz) y 3,72 (s, 3H).	

5

E 252	(Z)-4-fluoro-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 2-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidoílo	R ³ = F
EN/EM m/z: 412,18 (pos. M + H), 410,21 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,17-7,11 (m, 2H), 6,88-6,83 (m, 2H), 6,75-6,67 (m, 2H), 3,59, 3,58 (dos s, 3H), 2,08, 2,02 (dos s, 3H) y 1,96, 1,91 (dos s, 3H). Dos conformaciones.	

E 253	(Z)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-fluoro-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 2-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo	R ³ = F
EN/EM m/z: 399,16 (pos. M + H), 397,18 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,30 (c, 1H, J = 9,1 Hz), 7,21 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 2H), 6,82-6,75 (m, 2H), 2,20, 2,19 (dos s, 3H) y 2,03, 2,01 (dos s, 3H). Dos conformaciones.	

E 254	(Z)-4-fluoro-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 2-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3-metiltiofen-2-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo	R ³ = F
EN/EM m/z: 400,14 (pos. M + H), 398,12 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,30 (c, 1H, J = 9,1 Hz), 7,21 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 2H), 6,82-6,75 (m, 2H), 2,20, 2,19 (dos s, 3H) y 2,03, 2,01 (dos s, 3H). Dos conformaciones.	

E 255	(Z)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluoro-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 2-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo	R ³ = F
EN/EM m/z: 399,16 (pos. M + H), 397,18 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,30 (c, 1H, J = 9,1 Hz), 7,21 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 2H), 6,82-6,75 (m, 2H), 2,20, 2,19 (dos s, 3H) y 2,03, 2,01 (dos s, 3H). Dos conformaciones.	

E 256	(Z)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 2-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3-metiltiofen-2-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo	R ³ = H
EN/EM m/z: 382,16 (pos. M + H), 380,07 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,27 (m, 1H), 7,50 (s a, 0,5H), 7,37-7,31 (m, 3H), 7,15-7,09 (m, 1,5H), 6,84 (s a, 1H), 6,69 (s a, 1H), 6,14 (s, 1H) y 1,41 (s, 3H).	

5

E 257	(Z)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 2-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo	R ³ = H
EN/EM m/z: 366,2 (pos. M + H), 364,17 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,25 (m, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,33-7,27 (m, 2,5H), 7,13 (s a, 0,5H), 7,06 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,75 (s a, 2H) y 3,75 (s, 3H).	

E 258	(Z)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 2-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 1,,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo	R ³ = H
EN/EM m/z: 394,26 (pos. M + H), 392,17 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,23 (m, 1H), 7,30-7,20 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 6,80-6,70 (m, 2H), 3,64, 3,63 (dos s, 3H), 2,05, 1,99 (dos s, 3H) y 1,92, 1,88 (dos s, 3H).	

E 259	(Z)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 2-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo	R ³ = H
EN/EM m/z: 380,16 (pos. M + H), 378,18 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,25 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 3H), 6,99 (m, 1H), 6,77-6,71 (m, 2H), 2,08 (s, 3H) y 2,01 (s, 3H).	

E 260	2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carbimidato de metilo
R = 2-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
R ² = imino(metoxi)metilo	R ³ = H
EN/EM m/z: 380,3 (pos. M + H), 378,7 (neg. M - H).	

E 261	2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboxamida
R = 3-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
R ² = carbamoilo	R ³ = H
EN/EM m/z: 366,2 (pos. M + H), 364,3 (neg. M - H).	

5

E 262	1-(2,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 2,5-difluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
R ² = carbamimidoilo	R ³ = H
EN/EM m/z: 383,3 (pos. M + H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,95 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,42-7,30 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 2,27, 2,23 (dos s, 3H) y 2,13, 2,08 (dos s, 3H).	

E 263	2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 3-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
R ² = carbamimidoilo	R ³ = H
EN/EM m/z: 365,17 (pos. M + H), 363,21 (neg. M - H); RMN ¹ H (MeOD, 500 MHz): 7,86 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 3H), 7,08-7,01 (m, 3H), 6,90 (s a, 1H), 2,18 (s, 3H) y 2,02 (s, 3H).	

E 264	(Z)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1H-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 3-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 1H-pirrol-1-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidóilo	R ³ = H
EN/EM m/z: 351,16 (pos. M + H), 349,14 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,24 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,27-7,12 (m, 4H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,94 (t, 2H, J = 2,2 Hz) y 6,18 (t, 2H, J = 2,2 Hz).	

E 265	1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-2-(1H-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carboxamida
R = 3-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 1H-pirrol-1-ilo
R ² = carbamoílo	R ³ = H
EN/EM m/z: 336,13 (pos. M + H), 334,22 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,44 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,04 (t, 2H, J = 2,2 Hz) y 6,26 (t, 2H, J = 2,2 Hz).	

E 266	(Z)-1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1H-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 2,3-difluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 1H-pirrol-1-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidóilo	R ³ = H
EN/EM m/z: 369,14 (pos. M + H), 367,19 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,24 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,27 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,92-6,88 (m, 3H) y 6,17 (t, 2H, J = 2,1 Hz).	

E 267	1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-2-(1H-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carboxamida
R = 2,3-difluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 1H-pirrol-1-ilo
R ² = carbamoílo	R ³ = H
EN/EM m/z: 354,12 (pos. M + H), 352,19 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,44 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,20 (s a, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,99 (t, 2H, J = 2,1 Hz), 6,91 (m, 1H) y 6,26 (t, 2H, J = 2,1 Hz).	

E 268	(Z)-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 3-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 2,5-dimetil-1H-pirrol-1-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidóilo	R ³ = H
EN/EM m/z: 379,21 (pos. M + H), 377,29 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,37 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,34-7,20 (m, 4H), 7,11-6,98 (m, 4H), 2,52 (s, 3H) y 2,01 (s, 3H).	

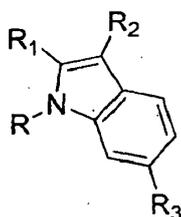
5

E 269	(Z)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(2-metil-1H-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 3-fluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 2-metil-1H-pirrol-1-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidóilo	R ³ = H
EN/EM m/z: 365,18 (pos. M + H), 363,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,33 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,29-7,14 (m, 4H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,92 (dd, 1H, J = 2,8, 1,8 Hz), 6,10 (t, 1H, J = 3,2 Hz), 5,90 (m, 1H) y 2,01 (s, 3H).	

E 270	1-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxamida
R = 3,5-difluoro-4-hidroxifenilo	R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
R ² = carbamoilo	R ³ = H
EN/EM m/z: 384,2 (pos. M + H), 382,3 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,25 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 3H), 7,10 (s a, 2H), 2,27 (s, 3H) y 2,11 (s, 3H).	

Ejemplo 271

5 El Ejemplo 271 a continuación se preparó de acuerdo con el Procedimiento General 3 anterior. Se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales de este procedimiento general en los Ejemplos 2-4, 8, 16, 24 y 38-40 anteriores.



E 271	(Z)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluoro-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida
R = 4-hidroxifenilo	R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo	R ³ = F
EN/EM m/z: 381,18 (pos. M + H), 379,22 RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,08 (dd, 1H, J = 8,9, 5,7 Hz), 7,13 (s a, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H, J = 9,8, 2,3 Hz), 2,17 (s, 3H) y 2,00 (s, 3H).	

Ensayo de unión 1: Ensayo de Unión al Receptor de Estrógenos

- 10 Los ensayos de unión al receptor de estrógenos están diseñados como ensayos de proximidad de centelleo (EPC), que emplean el uso de estradiol tritiado (³H-E2) y los dominios de unión biotinilados del receptor de estrógenos expresados recombinantemente. Los dominios de unión de las proteínas del ER α humano (ER α -LBD, pET-N-AT #1, aa 301-595) y ER β (ER β -LBD, pET-N-AT #1, aa 255-530) se producen en *E. Coli* ((BL21, (DE3), pBirA)) a 22 C en medio LB 2x complementado con biotina 50 μ M. Después de 3 h de inducción con IPTG (0,55 mM), se recogen las células por centrifugación a 7300 x g durante 15 min y se almacenan los sedimentos celulares congelados a -20 °C.
- 15 Se realiza la extracción de ER α y ER β usando 5 g de células suspendidas en 50 ml de tampón de extracción (Tris 50 mM, pH 8,0, KCl 100 mM, EDTA 4 mM, DDT 4 mM y PMSF 0,1 mM). Se corre la suspensión celular dos veces a través de un Microfluidificador M-110L (Microfluidics) y se centrifuga a 15.000 kg durante 60 min. Se preparan alícuotas del sobrenadante y se almacenan a -70 °C.
- 20 Se diluyen los extractos de ER α -LBD o ER β -LBD en tampón de ensayo (K₂HPO₄ 18 mM, KH₂PO₄ 2 mM, Na₅MoO₄ 20 mM, EDTA 1 mM, TCEP 1 mM) 1:676 y 1:517 para alfa y beta respectivamente. Las concentraciones del receptor diluido deberían ser de 900 fmol/l. Se preincuban los extractos con esferas de EPC de poliviniltolueno recubiertas de estreptavidina (RPNQ0007, GE Healthcare) a una concentración de 0,43 mg/ml durante 1 h a temperatura ambiente.
- 25 Los compuestos de ensayo se evalúan a lo largo de un intervalo de concentraciones de 157 μ M a 37,5 pM. Las soluciones madre del compuesto de ensayo deberían estar hechas en DMSO al 100 % a 5x de la concentración final deseada para ensayar en el ensayo. La cantidad de DMSO en los pocillos de ensayo de la placa de 384 pocillos será del 20 %. Se añaden alícuotas de 18 μ l de los compuestos de ensayo seguidas de 35 μ l de la mezcla preincubada de receptor/esferas de EPC y finalmente se añaden 35 μ l de ³H-E2 3 nM. Se cubren las placas con un sellador de plástico, se centrifugan durante 1 minuto a 1000 rpm y se equilibran durante toda la noche en un agitador a temperatura ambiente. A la mañana siguiente, se centrifugan las placas 5 minutos a 2000 rpm y se miden en un contador de centelleo de placas, por ejemplo, un 1450 Trilux de PerkinElmer.
- 30

Para los compuestos capaces de desplazar el $3[H]-E2$ del receptor se determina un valor de CI_{50} (la concentración requerida para inhibir el 50 % de la unión de $3[H]-E2$) mediante un modelo logístico no lineal de cuatro parámetros; $b = ((b_{max} - b_{min}) / (1 + (I/CI_{50})^S)) + b_{min}$ I es la concentración de inhibidor de la unión añadida, CI_{50} es la concentración de inhibidor a la mitad de la unión máxima y S es un factor de la pendiente. El instrumento Microbeta genera en valor de las cpm medias (cuentas por minuto) / minuto y corrige las variaciones individuales entre los detectores generando por lo tanto valores de cpm corregidos.

Ensayo de Unión 2: Ensayo de Unión con Filtro del Receptor de Estrógenos

El dominio de unión a ligando del receptor beta de estrógeno humano (hER β -LBD) se usa en un ensayo competitivo de unión con un filtro de separación del ligando unido y libre. El ensayo utiliza estradiol tritiado ($^3H-E2$) como trazador emisor de partículas beta y dominio de unión al receptor de estrógenos beta humano expresado recombinantemente. La proteína del dominio de unión del hER β humano (hER β -LBD, pET-N-AT #1, aa 255-530) se produce en *Escherichia Coli* ((BL21, (DE3), pBirA)) a 22 °C en medio LB x2 complementado con biotina 50 μM . Después de 3 h de inducción con isopropil β -D-1-tiogalactopiranosido (0,55 mM), se recogen las células por centrifugación a 7300 x g durante 15 min y se almacenan los sedimentos congelados a -20 °C. Se realiza la extracción de hER β -LBD usando 5 g de células suspendidas en 50 ml de tampón de extracción (Tris 50 mM, pH 8,0, KCl 100 mM, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 4 mM, ditiotreitil 4 mM y fluoruro de fenilmetilsulfonilo (TCEP). Se corre la suspensión celular dos veces a través de un Microfluidificador M-110L (Microfluidics) y se centrifugan a 15.000 x g durante 60 min. Se preparan alícuotas del sobrenadante y se almacenan a -70 °C. Se diluye el extracto de receptor de estrógenos 1:400 en tampón de ensayo (K_2HPO_4 18 mM, KH_2PO_4 2 mM, Na_2MoO_4 20 mM, EDTA 1 mM, TCEP 1 mM, pH 8,0). Los compuestos de ensayo se evalúan a lo largo de un intervalo de concentraciones de 2 μM a 10 pM. Las soluciones madre del compuesto de ensayo deberían estar hechas en dimetilsulfóxido (DMSO) al 100 % a 51x de la concentración final deseada para ensayar en el ensayo. La fracción final de DMSO en los pocillos de la placa de 96 pocillos será del 2 %. Se añaden 100 μl de $^3H-E2$ a las placas de ensayo seguidos de alícuotas de 4 μl de los compuestos de ensayo 100 μl del extracto de receptor diluido. Se almacenan las placas de ensayo durante toda la noche a +4 °C. Se separan el receptor unido y el trazador libre a través de un filtro de fibra de vidrio (FILTERMAT B, PerkinElmer) en un recolector de células (TOMTECMACH3, Tomtec) con tampón de lavado (K_2HPO_4 18mM, KH_2PO_4 2 mM, EDTA 0,5 mM). Se secan los filtros a 60 °C durante 1 hora y después se mezclan por calor con una cera de centelleo (MELTILEX, PerkinElmer) antes de medirlos en un contador beta de placas (Wallac Microbeta Trilux 1450-028, PerkinElmer). El instrumento Trilux genera las cuentas por minuto (cpm) medias y corrige las variaciones individuales entre los detectores, generando valores corregidos de cpm (cpmc). Los valores de CI_{50} , definidos como el punto medio entre la unión máxima y la unión mínima en la curva de unión sigmoidea, se calculan con el programa XLfit versión 2.0 o posterior (IDBS) con un modelo logístico de cuatro parámetros; $b = ((b_{max} - b_{min}) / (1 + (I/CI_{50})^S)) + b_{min}$ donde I es la concentración de inhibidor de la unión añadida, CI_{50} es la concentración de inhibidor a la mitad de la unión máxima y S es un factor de la pendiente.

Ensayo de transactivación 1: Ensayo de transactivación en células humanas embrionarias de riñón 293 transfectadas de modo estable con pERE-ALP y el receptor de estrógenos alfa humano

El vector de expresión pMThER α contiene un inserto del receptor alfa humano de tipo silvestre con la delección de un líder. La construcción indicadora pERE-ALP contiene el gen para la forma secretada de fosfatasa alcalina placentaria (ALP) y el elemento de respuesta a estrógenos (ERE) de la vitelogenina. Las células embrionarias humanas de riñón 293 se transfectan en dos etapas. En primer lugar, se desarrolla una mezcla de clones estables con la construcción génica indicadora pERE-ALP y pSV2-Neo para la selección. En segundo lugar, se transfecta la mezcla de clones estables con pMThER α y un vector de resistencia pKSV-Hyg para la selección. Todas las transfecciones se realizan usando Lipofectamina (Invitrogen) de acuerdo con las recomendaciones del proveedor Se usa un clon seleccionado tanto con pERE-ALP como con pMThER α para el ensayo de transactivación.

Se siembran las células en placas de 384 pocillos a 12.500 células por pocillo en una modificación de Coon de Ham F12 (sin rojo fenol) con suero bovino fetal (FBS) al 10 % tratado con dextrano recubierto de carbón (DRC), L-glutamina 2 mM y 50 $\mu g/ml$ de gentamicina. Después de 24 h de incubación (37 °C, CO_2 al 5 %) se desecha el medio de siembra y se reemplaza por 20 μl de una modificación de Coon de Ham F12 (sin rojo fenol) con DRC-FCS al 1,5 %, L-glutamina 2 mM y se complementa con 100 U/ml de penicilina y 100 $\mu g/ml$ de estreptomycin. Se añaden los compuestos seleccionados a los pocillos en 12 concentraciones que varían de 3,3 pM to 33 μM . Se disuelven los compuestos en dimetilsulfóxido (DMSO) al 100 % y la concentración final de DMSO en el ensayo es del 0,1 %. Después de 72 h de incubación (37 °C, CO_2 al 5 %) el medio se ensaya con respecto a la actividad de ALP por un ensayo quimioluminiscente; se mezcla una alícuota de 10 μl del medio de cultivo con 100 μl de tampón de ensayo (dietilanolamina 0,1 M, $MgCl_2$ 1 mM) y 3-(4-metoxispiro 1,2-dioxetano-3,2'-(5'-cloro)-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-il)fenil fosfato de disodio (CSPD) 0,5 mM (Tropix, Applied Biosystems) y se incuba durante 20 min a 37 °C y 15 min a temperatura ambiente antes de la medición de la señal de luz quimioluminiscente (un segundo por pocillo) en un Wallac Microbeta Trilux 1450-028 (PerkinElmer). Las mitades de las concentraciones eficaces máximas (CE_{C50}) se calculan a partir de las curvas que se ajustan a los datos de concentración-respuesta con un modelo logístico de cuatro parámetros en el programa XLfit versión 2.0 (IDBS) o posterior.

Ensayo de transactivación 2: Ensayo de transactivación en células humanas embrionarias de riñón 293 transfectadas de modo estable con pERE2-ALP y el receptor de estrógenos beta humano

Se ha descrito la generación de líneas celulares HEK293 estables (CRL-1573; Colección Americana de Cultivos Tipo) que expresan el vector indicador pERE2-ALP y el receptor de estrógenos beta humano (HER β 530) (Mol Pharmacol 1998, 54.105-112, Endocrinology 2002, 143, 1558-1561).

Se sembraron las células en placas de 384 pocillos a 12.500 células por pocillo en una modificación de Coon de Ham F12 (sin rojo fenol) con suero bovino fetal (FBS) al 10 % tratado con dextrano recubierto de carbón (DRC), L-glutamina 2 mM y 50 μ g/ml de gentamicina. Después de 24 h de incubación (37 °C, CO₂ al 5 %) se desechó el medio de siembra y se reemplazó por 20 μ l de una modificación de Coon de Ham F12 (sin rojo fenol) con DRC-FCS al 1,5 %, L-glutamina 2 mM y se complementó con 100 U/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomicina. Se añadieron los compuestos seleccionados a los pocillos en 12 concentraciones que variaban de 3,3 pM to 33 μ M. Se disolvieron los compuestos en dimetilsulfóxido (DMSO) al 100 % y la concentración final de DMSO en el ensayo fue del 0,1 %. Después de 72 h de incubación (37 °C, CO₂ al 5 %) el medio se ensaya con respecto a la actividad de ALP por un ensayo quimioluminiscente; se mezcló una alícuota de 10 μ l del medio condicionado con 100 μ l de tampón de ensayo (dietiletanolamina 0,1 M, MgCl₂ 1 mM) y 3-(4-metoxispiro 1,2-dioxetano-3,2'-(5'-cloro)-tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-il)fenil fosfato de disodio (CSPD) 0,5 mM (Tropix, Applied Biosystems) y se incubó durante 20 min a 37 °C y 15 min a temperatura ambiente antes de la medición de la señal quimioluminiscente (un segundo por pocillo) en un Wallac Microbeta Trilux 1450-028 (PerkinElmer). La actividad de ALP expresada en LCPS es directamente proporcional al nivel de ALP expresado por las células. Las mitades de la concentraciones eficaces máximas (CE₅₀) de los compuestos de ensayo se calcularon a partir de las curvas que ajustaban a los datos de concentración-respuesta con un modelo logístico de cuatro parámetros en el programa XLfit versión 2.0 (IDBS) o posterior.

Los compuestos de los Ejemplos 1-271 muestran uno o más de los siguientes:

- (i) una afinidad de unión para el subtipo α del receptor de estrógenos en el intervalo de CI_{50} de 1 a 10.000 nM en el ensayo de unión 1;
- (ii) una afinidad de unión al subtipo β del receptor de estrógenos en el intervalo de CI_{50} de 1 a 10.000 nM en el ensayo de unión 1.
- (iii) una afinidad de unión para el subtipo α del receptor de estrógenos en el intervalo de CI_{50} de 1 a 10.000 nM en el ensayo de unión 2;
- (iv) una afinidad de unión al subtipo β del receptor de estrógenos en el intervalo de CI_{50} de 1 a 10.000 nM en el ensayo de unión 2.
- (v) una potencia en el intervalo de CE_{50} de 1 a 10.000 nM en el subtipo α del receptor de estrógenos en el ensayo de transactivación 1.
- (vi) una potencia en el intervalo de CE_{50} de 1 a 10.000 nM en el subtipo β del receptor de estrógenos en el ensayo de transactivación 2.

Los compuestos Ejemplares preferentes de la invención son aquellos que muestran una afinidad de unión para el subtipo β del receptor de estrógenos a concentraciones inferiores dentro del intervalo de CI_{50} mostrado anteriormente. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4-6, 11,23, 39, 42, 43, 46, 49-51,53, 54, 63, 64, 68, 70, 83, 86, 87, 95, 100, 101.107, 110, 125, 126, 128, 129, 132-141, 143, 144, 146, 147, 158, 163, 188, 191, 194, 212-217, 219-221, 223, 224, 235, 243, muestran una afinidad de unión para el subtipo β del receptor de estrógenos en el intervalo de CI_{50} 1 a 200 nM en el ensayo de unión 1.

Los compuestos Ejemplares preferentes de la invención son aquellos que son selectivos para el subtipo β del receptor de estrógenos sobre el subtipo α del receptor de estrógenos en el ensayo de unión 1. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 2, 4, 5, 1, 23, 43, 51,53, 68, 70, 39, 95, 133, 134, 143, 146, 188, 191, 213, 215, 221, 224, 235, muestran una selectividad para el subtipo β del receptor de estrógenos de 50 o mayor en el ensayo de unión.

Los compuestos Ejemplares preferentes de la invención son aquellos que muestran una potencia en el subtipo β del receptor de estrógenos a concentraciones menores dentro del intervalo de CE_{50} mostrado anteriormente. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 11, 14, 39, 41,42, 7, 68, 163, 176, 187, 188, 191, 194, 220, 221, 223, 235-238, 255, 266, 268, 269, 271 muestran una potencia en el intervalo de CE_{50} de 1 a 50 nM en el subtipo β del receptor de estrógenos en el ensayo de transactivación 2.

Los compuestos Ejemplares preferentes de la invención son aquellos que son selectivos para el subtipo β del receptor de estrógenos sobre el subtipo α del receptor de estrógenos en los ensayos de transactivación 1 y 2. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 11, 14, 41, 42, 44, 221, 235-238, 241, 255, 260, 268, 271 muestran una selectividad para el subtipo β del receptor de estrógenos de 50 o mayor en los ensayos de transactivación.

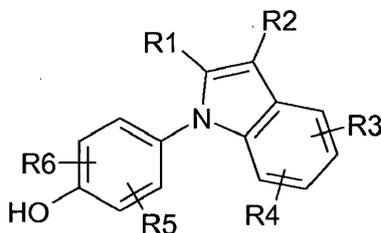
Los compuestos Ejemplares particularmente preferentes de la invención son aquellos que muestran tanto una afinidad de unión al subtipo β del receptor de estrógenos a concentraciones inferiores dentro del intervalo de la CI_{50} mostrado anteriormente y una potencia en el subtipo β del receptor de estrógenos a concentraciones inferiores

dentro del intervalo de CE_{50} mostrado anteriormente. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 11, 39, 42, 68, 163, 188, 191, 194, 220, 221, 223, 235 muestran una afinidad de unión al subtipo β del receptor estrógenos en el intervalo de la CI_{50} de 1 a 200 nM en el ensayo de unión 1 y una potencia en el intervalo de CE_{50} de 1 a 50 nM en el subtipo β del receptor de estrógenos en el ensayo de transactivación 2.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o un éster, amida, carbamato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo una sal de tal éster, amida o carbamato, y un solvato de tal éster, amida, carbamato o sal,



(I)

- 5 en la que R¹ es seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR^A, N(R^B)₂, -C(O)alquilo C₁₋₄, -SO₂alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, haloalquenilo C₂₋₆, dihaloalquenilo C₂₋₆, trihaloalquenilo C₂₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, y heterociclilo de 5-10 miembros, en el que dicho grupo fenilo, bencilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes, estando cada sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en OR^A, halógeno, ciano, nitro, -C(O)alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆;
- 10 R² es seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR^A, N(R^B)₂, N(OH)₂, -C(O)alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, -SO₂alquilo C₁₋₄, -C(O)NH-OH, -C(NH₂)=N-OH, -C(CO₂H)=N-OH, -C(NH₂)=NH, -C(NHalquilo C₁₋₄)=NH, -C(O-alquilo C₁₋₄)=NH, -C(NH₂)=N-NH₂, -NH-C(NH₂)=NH, -NH-C(O)NH₂, -N=C(-NH-CH₂CH₂-NH-), -S-CN, -S-C(NH₂)=NH, -S-C(NH₂)=N-OH, -CO₂H, -CH₂-CO₂H, -CH(OH)CO₂H, -C(O)CO₂H, SO₃H, CH₂SO₃H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo y heterociclilo de 5-10 miembros en la que dicho grupo fenilo, bencilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes, estando cada sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en OR^A, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆; con la condición de que si uno de R¹ y R² representa halógeno, el otro debe representar un grupo distinto de halógeno;
- 15 cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OR^A, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆;
- 20 cada R^A es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; y
- 25 cada R^B es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- 30 con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea 4-[3-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-indol-1-il]-fenol; 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(4-metil-imidazol-1-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo; 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(1H-pirazol-3-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo; 1-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo; amida del ácido 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-prop-1-inil-1H-indolo-3-carboxílico; o ácido 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-tiazol-2-il-1H-indolo-3-carboxílico.
- 35
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada R^A es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C_{2,4}, alquinilo C_{2,4}, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y bencilo, preferentemente hidrógeno y alquilo C₁₋₄.
3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada R^B es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄.
- 40
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ es seleccionado entre el grupo que consiste en OR^A, N(R^B)₂, -C(O)alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, dihaloalquilo C₁₋₄, trihaloalquilo C₁₋₄, haloalquenilo C_{2,4}, dihaloalquenilo C_{2,4}, trihaloalquenilo C_{2,4}, fenilo, y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OR^A, halógeno, ciano, -C(O)alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquenilo C_{2,4}, alquinilo C_{2,4}, haloalquilo C₁₋₄, dihaloalquilo C₁₋₄ y trihaloalquilo C₁₋₄, preferentemente OR^A, N(R^B)₂, -C(O)alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquenilo C_{2,4}, alquinilo C_{2,4}, fenilo, y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, -C(O)alquilo C₁₋₄, y OR^A en la que R^A representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄.
- 45
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R² es seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, OR^A, N(R^B)₂, -C(O)alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3
- 50

- 5 halógenos, $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$ $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , dihaloalquilo C_{1-4} , trihaloalquilo C_{1-4} , haloalqueno C_{2-4} , dihaloalqueno C_{2-4} , trihaloalqueno C_{2-4} , fenilo, y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OR^A , halógeno, ciano, $-\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , dihaloalquilo C_{1-4} y trihaloalquilo C_{1-4} , preferentemente $-\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-4} , $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , y heterociclilo de 5-6 miembros en el que dicho grupo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , $-\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-4} y OR^A .
- 10 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OR^A , halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , dihaloalquilo C_{1-4} y trihaloalquilo C_{1-4} , preferentemente hidrógeno, OH, halógeno, ciano, metilo y trifluorometilo.
- 15 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en OR^A , $\text{N}(\text{R}^B)_2$, $-\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , dihaloalquilo C_{1-4} , trihaloalquilo C_{1-4} , haloalqueno C_{2-4} , dihaloalqueno C_{2-4} , trihaloalqueno C_{2-4} , fenilo, y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido como anteriormente por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OR^A , halógeno, ciano, $-\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , dihaloalquilo C_{1-4} y trihaloalquilo C_{1-4} ;
- 20 R^2 es seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, OR^A , $\text{N}(\text{R}^B)_2$, $-\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , dihaloalquilo C_{1-4} , trihaloalquilo C_{1-4} , haloalqueno C_{1-4} , dihaloalqueno C_{1-4} , trihaloalqueno C_{1-4} , fenilo, y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OR^A , halógeno, ciano, $-\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , dihaloalquilo C_{1-4} y trihaloalquilo C_{1-4} ;
- 25 cada uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OR^A , halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , dihaloalquilo C_{1-4} y trihaloalquilo C_{1-4} ;
- 30 cada R^A es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y bencilo; y
- 35 cada R^B es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} .
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en OR^A , $\text{N}(\text{R}^B)_2$, $-\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , fenilo y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , $-\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-4} y OR^A ;
- 40 cada R^A representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y
- 45 cada R^B es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} .
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que R^2 es seleccionado entre el grupo que consiste en $-\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que dicho grupo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, $-\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , dihaloalquilo C_{1-4} y trihaloalquilo C_{1-4} , y OR^A , en la que R^A representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} , preferentemente R^2 es seleccionado entre el grupo que consiste en $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que dicho grupo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , $-\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-4} y OR^A en la que R^A representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} .
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que cada uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH, halógeno, ciano, metilo o trifluorometilo.
- 50 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es un grupo heterociclilo de 5-6 miembros, en el que dicho grupo heterociclilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano y alquilo C_{1-4} ; R^2 es seleccionado entre el grupo que consiste en $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$ y $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$; y cada uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y halógeno.
- 55 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que R^1 es un grupo heterociclilo de 5 miembros, en el que dicho grupo heterociclilo está sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo y etilo;
- R^2 es $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$; y
- cada uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y halógeno.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es uno cualquiera de los siguientes compuestos:

- 2-Bromo-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-(3-Ciano-furan-2-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 5 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-Dimetilamino-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-isopropil-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-Acetil-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 10 Ácido 2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carboxílico;
 1-[1-(4-Hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-il]-etanona;
 Amida del ácido 1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carboxílico;
 (Z)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 Éster terc-butílico del ácido [2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-il]-carbámico;
 4-[3-Amino-2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-indol-1-il]-fenol;
 15 (Z)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-fluoro-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-2-(5-clorotiofen-2-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carbohidrazonamida;
 4-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il)fenol;
 20 Éster metílico del ácido 2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carboxílico;
 Hidroxiamida del ácido 2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carboxílico;
 4-[2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-3-metanosulfonyl-indol-1-il]-fenol;
 1-[2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona;
 4-(3-bromo-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenol;
 25 2-Bromo-5-fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 (Z)-2-(4-fluorofenoxi)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 4-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-nitro-1H-indol-1-il)fenol;
 4-(3-(dihidroxiamino)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenol;
 N-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)acetamida;
 30 N-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)metanosulfonamida;
 1-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)urea;
 4-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-tiocianato-1H-indol-1-il)fenol;
 N'-Hidroxycarbamimidatoato de (E)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-ilo;
 4-(3-bencil-2-fenil-1H-indol-1-il)fenol;
 35 2-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida;
 (Z)-2-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-(hidroxiimino)acetamida;
 2-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)-2-hidroxiacetamida;
 2-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)acetamida;
 2-((Z)-But-1-enil)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 40 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-alil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 (Z)-2-(5-etil-3-metilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 4-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-fenil-1H-indol-1-il)fenol;
 4-(3-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenol;
 45 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-sulfonamida;
 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-(3-Ciano-tiofen-2-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 50 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-((E)-propenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-piridin-4-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 55 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-isopropilamino-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-Etilamino-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-Butilamino-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-piperidin-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 60 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-pirrolidin-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-Dietilamino-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-Etnil-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-vinil-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 65 1-(4-Hidroxi-fenil)-1H-indolo-2,3-dicarbonitrilo;

- 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-prop-1-inil-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-piridin-2-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(2-metil-alil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-((Z)-propenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 5 2-(Butil-metil-amino)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-((Z)-1-metil-propenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-imidazol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-[1,2,4]triazol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 10 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-pirazol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(5-metil-imidazol-1-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(5-metil-pirazol-1-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(3-metil-pirazol-1-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-tiazol-2-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 15 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(2-metoxi-tiazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-tiazol-4-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(3-metil-but-2-enil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-((E)-But-1-enil)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(5-metil-tiofen-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 20 2-(5-Acetil-tiofen-2-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo ;
 2-(5-Cloro-tiofen-2-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(4-metil-tiofen-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 25 2-(4-Ciano-tiofen-3-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-(2-Acetil-pirrol-1-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-(2-Etil-pirrol-1-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 30 2-(2-Ciano-pirrol-1-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(2-metil-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3-Cloro-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3-Cloro-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(3-ciano-tiofen-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3-Cloro-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(3-ciano-furan-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 35 2-Bromo-1-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-Bromo-1-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(2-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-Bromo-1-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-Bromo-1-(2,3-difluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 40 2-Bromo-1-(2,5-difluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-Bromo-1-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-Bromo-1-(3,5-difluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3,5-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 45 1-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(2,5-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3,5-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3,5-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 50 1-(3,5-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3,5-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3,5-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3,5-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3,5-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-piridin-4-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 55 1-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 60 1-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-2-piridin-4-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 65 1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;

- 1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-piridin-4-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-Dimetilamino-1-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-((E)-propenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 5 1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-((Z)-propenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-((Z)-propenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-vinil-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 10 1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-(2-Acetil-pirrol-1-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 15 1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-prop-1-inil-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-(2-Acetil-pirrol-1-il)-1-(2,3-difluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-pirazol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 20 1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-pirazol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-(2-Etil-pirrol-1-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-(2-Ciano-pirrol-1-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 25 1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(2-etil-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-(2-Ciano-pirrol-1-il)-1-(2,3-difluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(2,3-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(2-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(2,3-difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(3-metilbut-2-enil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 30 [1-(4-Hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-il]-acetónitrilo;
 Ácido [1-(4-Hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-il]-acético;
 2-[1-(4-Hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indol-3-il]-acetamida;
 4-(3-Isopropenil-2-fenil-indol-1-il)-fenol;
 4-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-2-fenil-indol-1-il]-fenol;
 35 4-(2-Fenil-3-tiazol-4-il-indol-1-il)-fenol;
 4-(2-Fenil-3-prop-1-inil-indol-1-il)-fenol;
 Amida del ácido 1-(4-hidroxi-fenil)-2-((E)-propenil)-1H-indolo-3-carboxílico;
 Amida del ácido 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indolo-3-carboxílico;
 Amida del ácido 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-((Z)-1-metil-propenil)-1H-indolo-3-carboxílico;
 40 4-(2-Fenil-3-pirazol-1-il-indol-1-il)-fenol;
 4-(3-Imidazol-1-il-2-fenil-indol-1-il)-fenol;
 4-[3-(5-Metil-pirazol-1-il)-2-fenil-indol-1-il]-fenol;
 Amida del ácido 2-bromo-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carboxílico;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-((Z)-3,3,3-trifluoro-propenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 45 (Z)-2-bromo-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(1H-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 Amida del ácido 2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carboxílico;
 (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metilprop-1-enil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 Hidroxiamida del ácido 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-fenil-H-indolo-3-carboxílico;
 50 (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carboximidamida;
 Amida del ácido 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indolo-3-carboxílico;
 Éster terc-butílico del ácido [1-(4-Hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indol-3-il]-carbámico;
 2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-N-metil-1H-indolo-3-carboxamidina;
 2-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carbimidato de metilo;
 55 N-((2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-il)(imino)metil)acetamida;
 2-(5-etil-3-metilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboxamida;
 (Z)-2-(2-etil-1H-pirrol-1-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metil-1H-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metil-1H-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carboxamida;
 60 4-(3-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-indol-1-il)fenol;
 (Z)-2-((Z)-but-2-en-2-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(4-metiltiofen-3-il)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 65 (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-fenoxi-1H-indolo-3-carboximidamida;
 Ácido 1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carboxílico;

- Ácido 2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carboxílico;
 Ácido 2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carboxílico;
 Ácido 1-(2,3-difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxílico;
 5 Ácido 1-(4-hidroxi-fenil)-2-((Z)-propenil)-1H-indolo-3-carboxílico;
 Ácido 1-(4-hidroxi-fenil)-2-((E)-propenil)-1H-indolo-3-carboxílico;
 Ácido 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indolo-3-carboxílico;
 Ácido 1-(4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-alil)-1H-indolo-3-carboxílico;
 Ácido 1-(4-hidroxi-fenil)-2-((Z)-1-metil-propenil)-1H-indolo-3-carboxílico;
 10 Ácido 1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-3-il-1H-indolo-3-carboxílico;
 Ácido 1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-tiofen-2-il-1H-indolo-3-carboxílico;
 Ácido 1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-indolo-3-carboxílico;
 Ácido 1-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-indolo-3-carboxílico;
 Ácido 2-Bromo-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carboxílico;
 15 Ácido 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indolo-3-carboxílico;
 2,7-Dibromo-1-(2,5-difluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-Bromo-4-fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 4-Fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 4-Fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-4-fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 20 4-Fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 5-Fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-2-fenil-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-5-fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 5-Fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-2-pirrol-1-il-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 5-Fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 25 (Z)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-fluoro-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluoro-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-5-fluoro-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metilprop-1-enil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 4-Cloro-2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4,5-difluoro-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 30 2-(4-ciano-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-fluoro-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-fluoro-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-fluoro-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboxamida;
 2-Bromo-7-fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-7-fluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 35 2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-4,7-difluoro-1-(4-hidroxi-fenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 (Z)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4,7-difluoro-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 1-(2,5-Difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(3-bromo-4-hidroxifenil)-2-(2-metilprop-1-enil)-1H-indolo-3-carboxamida;
 (Z)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indolo-3-carboximidamida;
 40 (Z)-1-(2,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-1-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indolo-3-carboximidamida;
 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboxamida;
 45 (Z)-1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indolo-3-carboximidamida;
 1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxamida;
 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-(3-metiltiofen-2-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 50 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 (Z)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazo-1-4-il)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 55 (Z)-4-fluoro-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-4-fluoro-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-fluoro-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indo le-3-carboximidamida;
 (Z)-4-fluoro-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluoro-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indolo-3-carboximidamida;
 60 (Z)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indolo-3-carboximidamida;
 65 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidato de metilo;
 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboxamida;
 1-(2,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-indolo-3-carboximidamida;

2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1H-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-2-(1H-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carboxamida;
 (Z)-1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(1H-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 5 1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-2-(1H-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carboxamida;
 (Z)-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2-(2-metil-1H-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 1-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxamida; y
 (Z)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluoro-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 10 o un éster, amida, carbamato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo una sal de tal éster, amida o carbamato, y un solvato de tal éster, amida, carbamato o sal del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es uno cualquiera de los siguientes compuestos:

(Z)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 2-(Isobut-1-enil)-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 15 4-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-fenil-1H-indol-1-il)fenol;
 1-(4-Hidroxi-fenil)-2-((Z)-propenil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 4-(3-Isopropenil-2-fenil-indol-1-il)-fenol;
 (Z)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metil-1H-pirrol-1-il)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-2-((Z)-but-2-en-2-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 20 (Z)-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 5-Fluoro-1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metil-prop-1-enil)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
 (Z)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-fluoro-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-5-fluoro-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-2-(2-metilprop-1-enil)-1H-indolo-3-carboximidamida;
 (Z)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indolo-3-carboximidamida;
 25 o un éster, amida, carbamato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo una sal de tal éster, amida o carbamato, y un solvato de tal éster, amida, carbamato o sal del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

30 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso como un medicamento.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una afección seleccionada de pérdida ósea, fracturas óseas, osteoporosis, degeneración del cartílago, endometriosis, enfermedad uterina fibrosa, sofocos, niveles aumentados de colesterol LDL, enfermedad cardiovascular, alteración de la función cognitiva, alteración cognitiva leve relacionada con la edad, trastornos cerebrales degenerativos, restenosis, ginecomastia, proliferación de las células musculares lisas vasculares, obesidad, incontinencia, ansiedad, depresión, depresión perimenopáusica, depresión post-parto, síndrome premenstrual, depresión maníaca, demencia, conducta obsesiva compulsiva, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastornos del sueño, irritabilidad, impulsividad, control de la ira, trastornos de la audición, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, ictus, enfermedad autoinmunitaria, inflamación, EII, SII, disfunción sexual, hipertensión, degeneración retinal, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de próstata y colangiocarcinoma.