

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 495**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/18** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 209/30** (2006.01)  
**C07D 209/24** (2006.01)  
**C07D 209/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2013 PCT/IB2013/061029**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14097140**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2013 E 13826623 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2935211**

54 Título: **Derivados de indol carboxamida como antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub>**

30 Prioridad:

**18.12.2012 EP 12197880**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**31.05.2017**

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)  
Gewerbstrasse 16  
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**HILPERT, KURT;  
HUBLER, FRANCIS;  
RENNEBERG, DORTE y  
STAMM, SIMON**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 614 495 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de indol carboxamida como antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub>

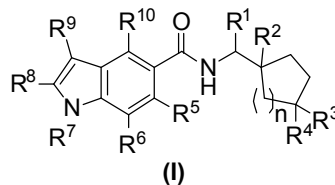
La presente invención se refiere a derivados de indol carboxamida de fórmula (I) y a su uso como agentes farmacéuticos. La invención también se refiere a aspectos relacionados, que incluyen procedimientos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o varios compuestos de fórmula (I) y en especial su uso como antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub>.

Los receptores P2X<sub>7</sub> (P2RX7) pertenecen a la familia de receptores ionotrópicos P2X que son activados por nucleótidos extracelulares, en particular, trifosfato de adenosina (ATP). P2RX7 se distingue de otros miembros de la familia P2X por las altas concentraciones (intervalo en mM) de ATP requerida para activarlo y su capacidad para formar un gran poro tras la estimulación prolongada o repetida (North, R. A., *Physiol. Rev.* 2002, 82(4), 1013-67; Surprenant, A., Rassendren, F. y col., *Science* 1996, 272(5262), 735-8; Virginio, C., MacKenzie, A. y col., *J. Physiol.*, 1999, 519, 335-46). P2RX7 está presente en muchos tipos de células, especialmente aquellas conocidas por estar involucradas en los procedimientos inflamatorios e inmunes. Esto se ve reflejado tanto en la periferia como en el SNC como un cebado de lipopolisacárido S (LPS) de monocitos y microglia, seguido por la estimulación de ATP, lo cual ha demostrado conducir a la liberación local y el procesamiento de IL1β y otros miembros de la familia, incluido IL18, a través de un mecanismo mediado por P2RX7. De hecho, los ratones que carecen del receptor P2X<sub>7</sub> son incapaces de liberar IL1β luego del cebado de LPS y la estimulación de ATP, lo cual brinda evidencia adicional de su rol en esta vía (Solle, M., Labasi, J. y col., *J. Biol. Chem.*, 2001, 276(1), 125-32). Asimismo, la diseminación de L-selectina desde monocitos, macrófagos y linfocitos, la desgranulación en mastocitos y la apoptosis en linfocitos se asocian todos con la estimulación de P2RX7. P2RX7 también se expresa en células epiteliales y endoteliales (Ferrari, D., Chiozzi, P. y col., *Neuropharmacology* 1997, 36(9), 1295-301; Wiley, J. S., Chen, J. R. y col., *Ciba Found Symp.* 1996, 198, 149-60 y 160-5; North, R. A., *Physiol. Rev.* 2002, 82(4), 1013-67). Además de su rol en la periferia, puede tener una importante función en la neurotransmisión dentro del SNC a través de su activación en neuronas y glia centrales y periféricas postsinápticos y/o presinápticos (Deuchars, S. A., Atkinson, L. y col., *J. Neurosci.* 2001, 21(18), 7143-52; Sperlagh, B., Kofalvi, A. y col., *J. Neurochem.* 2002, 81(6), 1196-211). Los recientes datos que han surgido usando hibridación in situ demostraron que el ARNm del receptor P2X<sub>7</sub> estaba ampliamente distribuido en todo el cerebro de las ratas. Específicamente, entre las áreas de alta expresión de ARNm de P2X<sub>7</sub> observadas estaban la corteza piriforme, el hipocampo, el núcleo pontino y el cuerno anterior de la médula espinal (Yu, Y., Ugawa, S. y col., *Brain. Res.* 2008, 1194, 45-55). Por ende, existe una fundamentación terapéutica para el uso de bloqueadores del canal de iones de P2X<sub>7</sub> en el tratamiento de varios estados patológicos. Éstos incluyen, entre otros, enfermedades asociadas con el sistema nervioso central, tales como accidente cerebrovascular o lesiones y enfermedades asociadas con la neurodegeneración y la neuroinflamación, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, epilepsia, esclerosis lateral amiotrófica, lesión aguda de médula espinal sumada a meningitis, trastornos del sueño, trastornos del estado de ánimo y ansiedad, así como dolor crónico, neuropático e inflamatorio. Más aún, trastornos inflamatorios periféricos y enfermedades autoinmunes que incluyen, entre otras, artritis reumatoidea, osteoartritis, psoriasis, dermatitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hiperreactividad de vías aéreas, shock séptico, bronquitis, glomerulonefritis, enfermedad intestinal irritable, lesión dérmica, enfisema pulmonar, distrofia de anillo óseo tipo 2B, fibrosis, síndrome de sinovitis, acné pustuloso, aterosclerosis, lesión por quemadura, lesión de médula espinal, hiperostosis, osteítis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, crecimiento y metástasis de células malignas, leucemia mioblástica, diabetes, traumatismo, meningitis, osteoporosis, lesión por quemadura, cardiopatía isquémica, y venas y traumatismo varicoso, son todos ejemplos en los que se ha identificado la participación de los canales de P2X<sub>7</sub>. Además, un informe reciente sugiere un vínculo entre P2RX7 y el dolor crónico, inflamatorio y neuropático (Chessell, I. P., Hatcher, J. P. y col., *Pain*, 2005, 114(3), 386-96). En general, estos hallazgos indican un rol del receptor P2X<sub>7</sub> en el procedimiento de transmisión sináptica neuronal y, por lo tanto, un potencial rol para los antagonistas de P2X<sub>7</sub> como nuevas herramientas terapéuticas para tratar el dolor neuropático.

En vista de las observaciones anteriores, existe un significativo requisito para los antagonistas de P2X<sub>7</sub> que puedan usarse eficientemente en el tratamiento del dolor neuropático, el dolor inflamatorio crónico, la inflamación y las afecciones neurodegenerativas.

Los diferentes derivados de indol carboxamida, que también son antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub>, han sido desvelados en los documentos WO 2009/023623, WO 2009/108551 y WO 2009/118175.

1) La presente invención se refiere a derivados de indol carboxamida de fórmula (I),



en la que

n representa 1, 2, 3 o 4;

5  $R^1$  representa hidrógeno y  $R^2$  representa hidroxilo; hidroxilo-alquilo ( $C_1-C_3$ ); alcoxi ( $C_1-C_3$ );  $-NHR^{11}$ ;  $-N(CH_3)_2$ ;  $-CN$ ;  $-CONH_2$ ; alcoxi ( $C_1-C_4$ )-carbonilo; alquilamino ( $C_1-C_4$ )-carbonilo; arilo, que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con fluoroalquilo ( $C_1-C_3$ ) o halógeno; o heteroarilo, que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con alquilo ( $C_1-C_4$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_3$ ) o halógeno; o

$R^1$  representa alquilo ( $C_1-C_3$ ) o hidroxilo-alquilo ( $C_1-C_3$ ) y  $R^2$  representa hidrógeno;

$R^3$  representa hidrógeno o flúor;

$R^4$  representa hidrógeno o flúor;

10  $R^5$  representa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o halógeno;

$R^6$  representa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ), alquil ( $C_1-C_4$ )-carbonilo, hidroxilo-alquilo ( $C_1-C_4$ ), hidroxilo-alcoxi ( $C_2-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_2$ )-alquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ )-alcoxi ( $C_2-C_4$ ), hidroxilo, amino, nitro o halógeno;

$R^7$  representa hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_3$ );

15  $R^8$  representa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o hidroxilo;

$R^9$  representa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquiltio ( $C_1-C_4$ ), formilo o halógeno;

$R^{10}$  representa flúor, cloro, metilo, etilo, fluoroalquilo ( $C_1-C_2$ ) o metoxi; y

$R^{11}$  representa hidrógeno, bencilo, alquil ( $C_1-C_4$ )-carbonilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ )-carbonilo o alquil ( $C_1-C_4$ )-sulfonilo, que está sin sustituir o mono-sustituido con hidroxilo o alcoxi ( $C_1-C_4$ )-carbonilo;

20 y a las sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la forma de realización 1) pueden contener uno o varios centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o varios átomos de carbono asimétricos. A menos que se indique lo contrario, pueden estar presentes sustituyentes con un enlace doble en la configuración (*Z*) o (*E*). De tal forma, los compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de manera conocida para la persona experta en la materia.

25

Las definiciones proporcionadas en la presente se aplican de manera uniforme a los compuestos de fórmulas (I), (*I<sub>S1</sub>*), (*I<sub>HET</sub>*) y (*I<sub>OH</sub>*) como se define en una cualquiera de las formas de realización 1) a 42), y, *mutatis mutandis*, en toda la descripción y las reivindicaciones, a menos que una definición expresamente establecida de manera contraria proporcione una definición más amplia o más acotada. Se entiende que una definición o definición preferida de un término define y puede reemplazar el respectivo término de manera independiente de (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de cualquier otro término definido en la presente.

30

El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. El término "alquilo ( $C_x-C_y$ )" (x e y son, cada uno, un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ) contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

35

En caso de que " $R^1$ " represente "alquilo ( $C_1-C_3$ )", el término significa grupos alquilo ( $C_1-C_3$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo. Se prefiere metilo.

40

En caso de que " $R^5$ " represente "alquilo ( $C_1-C_4$ )", el término significa grupos alquilo ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere metilo.

En caso de que " $R^6$ " represente "alquilo ( $C_1-C_4$ )", el término significa grupos alquilo ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, y en particular, metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-butilo. Se prefiere metilo e *iso*-butilo.

45

En caso de que " $R^7$ " represente "alquilo ( $C_1-C_3$ )", el término significa grupos alquilo ( $C_1-C_3$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo. Se prefiere metilo.

En caso de que " $R^8$ " represente "alquilo ( $C_1-C_4$ )", el término significa grupos alquilo ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido

anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere metilo.

5 En caso de que "**R**<sup>9</sup>" represente "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", el término significa grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere metilo.

En caso de que un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sea un sustituyente en un grupo heteroarilo, la expresión "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significa grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere metilo.

10 El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O-, en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. La expresión "alcoxi (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" (x e y son, cada uno, un número entero) se refiere como un grupo alcoxi, como se ha definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

15 En caso de que "**R**<sup>2</sup>" represente "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)", el término significa grupos alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi e *iso*-propoxi. Se prefiere metoxi.

En caso de que "**R**<sup>6</sup>" represente "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", el término significa grupos alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi, y en particular, metoxi y etoxi. Se prefiere metoxi.

20 La expresión "hidroxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", usada sola o en combinación, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por hidroxilo. Los ejemplos de dichos grupos son hidroxi-metilo, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-prop-1-ilo, 2-hidroxi-prop-1-ilo, 3-hidroxi-prop-1-ilo, 1-hidroxi-prop-2-ilo, 2-hidroxi-prop-2-ilo, 1-hidroxi-but-1-ilo, 2-hidroxi-but-1-ilo, 3-hidroxi-but-1-ilo, 4-hidroxi-but-1-ilo, 1-hidroxi-but-2-ilo, 2-hidroxi-but-2-ilo, 3-hidroxi-but-2-ilo, 4-hidroxi-but-2-ilo, 1-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo, 2-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo, 3-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo y 2-hidroxi-1,1-dimetil-et-1-ilo. Por analogía, la expresión "hidroxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por hidroxilo. Los ejemplos de dichos grupos son hidroxi-metilo, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-prop-1-ilo, 2-hidroxi-prop-1-ilo, 3-hidroxi-prop-1-ilo, 1-hidroxi-prop-2-ilo y 2-hidroxi-prop-2-ilo.

30 En caso de que "**R**<sup>1</sup>" represente "hidroxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)", el término significa grupos hidroxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son hidroxi-metilo, 2-hidroxi-etilo y 3-hidroxi-prop-1-ilo. Se prefiere hidroxi-metilo.

En caso de que "**R**<sup>2</sup>" represente "hidroxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)", el término significa grupos hidroxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son hidroxi-metilo, 2-hidroxi-etilo y 3-hidroxi-prop-1-ilo. Se prefiere hidroxi-metilo.

35 En caso de que "**R**<sup>6</sup>" represente "hidroxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", el término significa grupos hidroxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son hidroxi-metilo, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-prop-1-ilo, 2-hidroxi-prop-1-ilo, 3-hidroxi-prop-1-ilo, 1-hidroxi-prop-2-ilo, 2-hidroxi-prop-2-ilo, 1-hidroxi-but-1-ilo, 2-hidroxi-but-1-ilo, 3-hidroxi-but-1-ilo, 4-hidroxi-but-1-ilo, 1-hidroxi-but-2-ilo, 2-hidroxi-but-2-ilo, 3-hidroxi-but-2-ilo, 4-hidroxi-but-2-ilo, 1-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo, 2-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo, 3-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo y 2-hidroxi-1,1-dimetil-et-1-ilo. Se prefiere 1-hidroxi-etilo y 2-hidroxi-prop-2-ilo.

45 La expresión "hidroxi-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)", usada sola o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi, como se ha definido anteriormente, que contiene de dos a cuatro átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por hidroxilo. Los ejemplos de dichos grupos son 2-hidroxi-etoxi, 2-hidroxi-prop-1-iloxi, 3-hidroxi-prop-1-iloxi, 1-hidroxi-prop-2-iloxi, 2-hidroxi-but-1-iloxi, 3-hidroxi-but-1-iloxi, 4-hidroxi-but-1-iloxi, 1-hidroxi-but-2-iloxi, 3-hidroxi-but-2-iloxi, 4-hidroxi-but-2-iloxi, 2-hidroxi-2-metil-prop-1-iloxi, 3-hidroxi-2-metil-prop-1-iloxi y 2-hidroxi-1,1-dimetil-et-1-iloxi. Se prefiere 2-hidroxi-etoxi.

50 La expresión "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", usada sola o en combinación, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi-metilo, metoxi-etilo, metoxi-propilo, metoxi-butilo, etoxi-metilo, etoxi-etilo, etoxi-propilo y etoxi-butilo.

55 En caso de que "**R**<sup>6</sup>" represente "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", el término significa grupos alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son metoxi-metilo, 2-metoxi-etilo, 3-metoxi-prop-1-ilo, 4-metoxi-but-1-ilo, etoxi-metilo, 2-etoxi-etilo, 3-etoxi-prop-1-ilo y 4-etoxi-but-1-ilo. Se prefiere 3-metoxi-prop-1-ilo. En otra forma de realización, los grupos alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) preferidos que representan **R**<sup>6</sup> son 2-etoxi-etilo, 2-metoxi-prop-2-ilo y 3-metoxi-prop-1-ilo.

La expresión "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)", usada sola o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi, como se ha definido anteriormente, que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), como se ha definido anteriormente. Un ejemplo preferido de dichos grupos es 2-*terc*-butoxi-etoxi.

5 El término "alquiltio", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-S- en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. La expresión "alquiltio (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" (x e y son, cada uno, un número entero) se refiere a un grupo alquiltio, como se ha definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquiltio incluyen metiltio, etiltio, *n*-propiltio, *iso*-propiltio, *n*-butiltio, *iso*-butiltio, *sec*-butiltio y *terc*-butiltio.

10 En caso de que "R<sup>9</sup>" represente "alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", el término significa grupos alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metiltio, etiltio, *n*-propiltio, *iso*-propiltio, *n*-butiltio, *iso*-butiltio, *sec*-butiltio y *terc*-butiltio. Se prefiere metiltio. El término "alquil-sulfonilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-S(O)<sub>2</sub>-, en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente, que está unido al resto de la molécula a través del átomo de sulfonil-S. La expresión "alquil (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)-sulfonilo" (x e y son, cada uno, un número entero) se refiere a un grupo alquil-sulfonilo, como se ha definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquil-sulfonilo incluyen metil-sulfonilo, etil-sulfonilo, *n*-propil-sulfonilo, *iso*-propil-sulfonilo, *n*-butil-sulfonilo, *iso*-butil-sulfonilo, *sec*-butil-sulfonilo y *terc*-butil-sulfonilo.

20 En caso de que "R<sup>11</sup>" represente "alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo", el término significa grupos alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metil-sulfonilo, etil-sulfonilo, *n*-propil-sulfonilo, *iso*-propil-sulfonilo, *n*-butil-sulfonilo, *iso*-butil-sulfonilo, *sec*-butil-sulfonilo y *terc*-butil-sulfonilo. Se prefiere metil-sulfonilo y etil-sulfonilo.

25 El término "alquil-carbonilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-C(O)-, en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente, que está unido al resto de la molécula a través del átomo de carbonil-C. La expresión "alquil (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)-carbonilo" (x e y son, cada uno, un número entero) se refiere a un grupo alquil-carbonilo, como se ha definido anteriormente, que contiene, en el radical alquilo, de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo contiene, en el radical alquilo, de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquil-carbonilo incluyen metil-carbonilo, etil-carbonilo, *n*-propil-carbonilo, *iso*-propil-carbonilo, *n*-butil-carbonilo, *iso*-butil-carbonilo, *sec*-butil-carbonilo y *terc*-butil-carbonilo.

30 En caso de que "R<sup>6</sup>" represente "alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo", el término significa grupos alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metil-carbonilo, etil-carbonilo, *n*-propil-carbonilo, *iso*-propil-carbonilo, *n*-butil-carbonilo, *iso*-butil-carbonilo, *sec*-butil-carbonilo y *terc*-butil-carbonilo. Se prefiere metil-carbonilo.

35 En caso de que "R<sup>11</sup>" represente "alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo", el término significa grupos alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metil-carbonilo, etil-carbonilo, *n*-propil-carbonilo, *iso*-propil-carbonilo, *n*-butil-carbonilo, *iso*-butil-carbonilo, *sec*-butil-carbonilo y *terc*-butil-carbonilo. Se prefiere metil-carbonilo.

40 El término "alcoxi-carbonilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi-C(O)-, en el que el grupo alcoxi es como se ha definido anteriormente, que está unido al resto de la molécula a través del átomo de carbonil-C. La expresión "alcoxi (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)-carbonilo" (x e y son, cada uno, un número entero) se refiere a un grupo alcoxi-carbonilo, como se ha definido anteriormente, que contiene, en el radical alcoxi, de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo contiene, en el radical alcoxi, de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alcoxi-carbonilo incluyen metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, *n*-propoxi-carbonilo, *iso*-propoxi-carbonilo, *n*-butoxi-carbonilo, *iso*-butoxi-carbonilo, *sec*-butoxi-carbonilo y *terc*-butoxi-carbonilo.

45 En caso de que "R<sup>2</sup>" represente "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo", el término significa grupos alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, *n*-propoxi-carbonilo, *iso*-propoxi-carbonilo, *n*-butoxi-carbonilo, *iso*-butoxi-carbonilo, *sec*-butoxi-carbonilo y *terc*-butoxi-carbonilo. Se prefiere metoxi-carbonilo. En caso de que "R<sup>11</sup>" represente "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo", el término significa grupos alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, *n*-propoxi-carbonilo, *iso*-propoxi-carbonilo, *n*-butoxi-carbonilo, *iso*-butoxi-carbonilo, *sec*-butoxi-carbonilo y *terc*-butoxi-carbonilo. Se prefiere *terc*-butoxi-carbonilo.

50 En caso de que un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo sea un sustituyente de un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo que representa R<sup>11</sup>, la expresión "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo" significa grupos alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, *n*-propoxi-carbonilo, *iso*-propoxi-carbonilo, *n*-butoxi-carbonilo, *iso*-butoxi-carbonilo, *sec*-butoxi-carbonilo y *terc*-butoxi-carbonilo. Se prefiere metoxi-carbonilo.

El término "alquilamino-carbonilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-NH-C(O)-, en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente, que está unido al resto de la molécula a través del grupo -NH-

C(O)-. La expresión "alquilamino (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)-carbonilo" (x e y son, cada uno, un número entero) se refiere a un grupo alquilamino-carbonilo, como se ha definido anteriormente, que contiene, en el radical alquilo, de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo contiene, en el radical alquilo, de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilamino-carbonilo incluyen metilamino-carbonilo, etilamino-carbonilo, *n*-propilamino-carbonilo, *iso*-propilamino-carbonilo, *n*-butilamino-carbonilo, *iso*-butilamino-carbonilo, *sec*-butilamino-carbonilo y *terc*-butilamino-carbonilo.

En caso de que "**R**<sup>2</sup>" represente "alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo", el término significa grupos alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilamino-carbonilo, etilamino-carbonilo, *n*-propilamino-carbonilo, *iso*-propilamino-carbonilo, *n*-butilamino-carbonilo, *iso*-butilamino-carbonilo, *sec*-butilamino-carbonilo y *terc*-butilamino-carbonilo. Se prefiere metilamino-carbonilo.

La expresión "fluoroalquilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" (x e y son, cada uno, un número entero) se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono, en el cual uno o varios átomos de hidrógeno (y posiblemente todos) han sido reemplazados por flúor. Por ejemplo, un grupo fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) contiene de 1 a 3 átomos de carbono, en el cual de 1 a 7 átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor.

En caso de que "**R**<sup>10</sup>" represente "fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)", el término significa grupos fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefiere trifluorometilo.

En caso de que "fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)" sea un sustituyente de un grupo arilo o heteroarilo, la expresión "fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)" significa grupos fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefiere trifluorometilo.

El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

En caso de que "**R**<sup>5</sup>" represente "halógeno", el término significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefiere cloro.

En caso de que "**R**<sup>6</sup>" represente "halógeno", el término significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefiere yodo. En otra forma de realización, se prefiere cloro.

En caso de que "**R**<sup>9</sup>" represente "halógeno", el término significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefiere flúor.

En caso de que "halógeno" sea un sustituyente de un grupo arilo o heteroarilo, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefiere cloro.

El término "arilo", usado solo o en cualquier combinación, significa un grupo fenilo o naftilo. Se prefiere un grupo fenilo. El grupo arilo está sin sustituir o sustituido como se define explícitamente. Los ejemplos son 4-cloro-fenilo y 4-trifluorometil-fenilo.

El término "heteroarilo", usado solo o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Se prefiere un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[2,1,3]oxadiazolilo, benzo[2,1,3]tiadiazolilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y ftalazinilo. Se prefiere piridilo y pirimidilo. Los grupos heteroarilo están sin sustituir o sustituidos como se define explícitamente. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilos insustituidos o sustituidos son piridilo (en particular, piridin-3-ilo), 2-cloro-piridilo (en particular, 2-cloro-piridin-5-ilo), 2-trifluorometil-piridilo (en particular, 2-trifluorometil-piridin-5-ilo), 2-metil-pirimidilo (en particular, 2-metil-pirimidin-5-ilo) y 2-trifluorometil-pirimidilo (en particular, 2-trifluorometil-pirimidin-5-ilo).

La expresión "grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros", usada sola o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre. Se prefiere anillos aromáticos monocíclicos de 6 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo son oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazinilo. Se prefiere piridilo y pirimidilo. Los grupos heteroarilo están sin sustituir o sustituidos como se define explícitamente. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo monocíclicos de 5 o 6 miembros insustituidos o sustituidos son piridilo (en particular, piridin-3-ilo), 2-cloro-piridilo (en particular, 2-cloro-piridin-5-ilo), 2-trifluorometil-piridilo (en particular, 2-trifluorometil-piridin-5-ilo), 2-metil-pirimidilo (en particular, 2-metil-pirimidin-5-ilo) y 2-trifluorometil-pirimidilo (en particular, 2-trifluorometil-pirimidin-5-ilo).

El término "grupo heteroarilo monocíclico de 6 miembros", usado solo o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo son piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazinilo. Se prefiere piridilo y pirimidilo. Los grupos heteroarilo están sin sustituir

o sustituidos como se define explícitamente. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo monocíclicos de 6 miembros insustituidos o sustituidos son piridilo (en particular, piridin-3-ilo), 2-cloro-piridilo (en particular, 2-cloro-piridin-5-ilo), 2-trifluorometil-piridilo (en particular, 2-trifluorometil-piridin-5-ilo), 2-metil-pirimidilo (en particular, 2-metil-pirimidin-5-ilo) y 2-trifluorometil-pirimidilo (en particular, 2-trifluorometil-pirimidin-5-ilo).

- 5 1P) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la forma de realización 1), en la que  
n representa 1, 2, 3 o 4;  
**R<sup>1</sup>** representa hidrógeno y **R<sup>2</sup>** representa hidroxilo; hidroxilo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); -NHR<sup>11</sup>; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -CN; -CONH<sub>2</sub>; alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo; alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo; arilo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halógeno; o heteroarilo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halógeno; o  
10 **R<sup>1</sup>** representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o hidroxilo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y **R<sup>2</sup>** representa hidrógeno;  
**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno o flúor;  
**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno o flúor;  
15 **R<sup>5</sup>** representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;  
**R<sup>6</sup>** representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, nitro o halógeno;  
**R<sup>7</sup>** representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
**R<sup>8</sup>** representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hidroxilo;  
**R<sup>9</sup>** representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), formilo o halógeno;  
20 **R<sup>10</sup>** representa cloro, metilo o metoxi; y  
**R<sup>11</sup>** representa hidrógeno, bencilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo que está sin sustituir o mono-sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo;  
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 25 2) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) o 1P), en las que  
n representa 2, 3 o 4;  
**R<sup>1</sup>** representa hidrógeno y **R<sup>2</sup>** representa hidroxilo; hidroxilo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); -NHR<sup>11</sup>; -CN; o un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros donde el grupo está sin sustituir o mono-sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halógeno; o  
30 **R<sup>1</sup>** representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o hidroxilo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y **R<sup>2</sup>** representa hidrógeno;  
**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno o flúor;  
**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno o flúor;  
**R<sup>5</sup>** representa hidrógeno;  
**R<sup>6</sup>** representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o amino;  
35 **R<sup>7</sup>** representa hidrógeno;  
**R<sup>8</sup>** representa hidrógeno;  
**R<sup>9</sup>** representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;  
**R<sup>10</sup>** representa cloro o metilo; y  
**R<sup>11</sup>** representa alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo que está sin sustituir o mono-sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo;  
40 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 3) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) o 1P), en las que  
n representa 2, 3 o 4;  
45 **R<sup>1</sup>** representa hidrógeno y **R<sup>2</sup>** representa hidroxilo; hidroxilo-metilo; -NHR<sup>11</sup>; -CN; o un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros donde el grupo está sin sustituir o mono-sustituido con metilo, trifluorometilo o cloro; o  
**R<sup>1</sup>** representa metilo o hidroxilo-metilo, y **R<sup>2</sup>** representa hidrógeno;  
**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno o flúor;  
**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno o flúor;  
50 **R<sup>5</sup>** representa hidrógeno;  
**R<sup>6</sup>** representa hidrógeno, metilo, *iso*-butilo, metoxi o 3-metoxi-prop-1-ilo;  
**R<sup>7</sup>** representa hidrógeno;  
**R<sup>8</sup>** representa hidrógeno;  
**R<sup>9</sup>** representa hidrógeno, metilo o flúor;  
55 **R<sup>10</sup>** representa cloro o metilo; y  
**R<sup>11</sup>** representa metil-sulfonilo que está sin sustituir o mono-sustituido con metoxi-carbonilo; o etil-sulfonilo que está mono-sustituido con hidroxilo;  
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 60 4) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) o 1P), en las que  
n representa 1, 2, 3 o 4;  
**R<sup>1</sup>** representa hidrógeno;  
**R<sup>2</sup>** representa hidroxilo; hidroxilo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); -NHR<sup>11</sup>; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -CN; -CONH<sub>2</sub>; alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-

carbonilo; alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo; arilo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halógeno; o heteroarilo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halógeno;

R<sup>3</sup> representa hidrógeno o flúor;

5 R<sup>4</sup> representa hidrógeno o flúor;

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, nitro o halógeno;

R<sup>7</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hidroxilo;

10 R<sup>9</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), formilo o halógeno;

R<sup>10</sup> representa cloro, metilo o metoxi; y

R<sup>11</sup> representa hidrógeno, bencilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo que está sin sustituir o mono-sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

15 5) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) o 1P), en las que

n representa 2, 3 o 4;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno;

20 R<sup>2</sup> representa hidroxilo; hidroxilo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); -NHR<sup>11</sup>; -CN; o un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros donde el grupo está sin sustituir o mono-sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halógeno;

R<sup>3</sup> representa hidrógeno o flúor;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o flúor;

R<sup>5</sup> representa hidrógeno;

25 R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>7</sup> representa hidrógeno;

R<sup>8</sup> representa hidrógeno;

R<sup>9</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;

R<sup>10</sup> representa cloro o metilo; y

30 R<sup>11</sup> representa alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo que está sin sustituir o mono-sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

6) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) o 1P), en las que

n representa 2, 3 o 4;

35 R<sup>1</sup> representa hidrógeno;

R<sup>2</sup> representa hidroxilo; hidroxilo-metilo; -NHR<sup>11</sup>; -CN; o un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros donde el grupo está sin sustituir o mono-sustituido con metilo, trifluorometilo o cloro;

R<sup>3</sup> representa hidrógeno o flúor;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o flúor;

40 R<sup>5</sup> representa hidrógeno;

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, metilo, *iso*-butilo, metoxi o 3-metoxi-prop-1-ilo;

R<sup>7</sup> representa hidrógeno;

R<sup>8</sup> representa hidrógeno;

R<sup>9</sup> representa hidrógeno, metilo o flúor;

45 R<sup>10</sup> representa cloro o metilo; y

R<sup>11</sup> representa metil-sulfonilo que está sin sustituir o mono-sustituido con metoxi-carbonilo; o etil-sulfonilo que está mono-sustituido con hidroxilo;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

7) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) o 1P), en las que

n representa 2 o 3;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno;

R<sup>2</sup> representa hidroxilo; o un grupo heteroarilo monocíclico de 6 miembros, grupo que está sin sustituir o mono-sustituido con metilo, trifluorometilo o cloro;

55 R<sup>3</sup> representa hidrógeno o flúor;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o flúor;

R<sup>5</sup> representa hidrógeno;

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, metilo, *iso*-butilo, metoxi o 3-metoxi-prop-1-ilo;

R<sup>7</sup> representa hidrógeno;

60 R<sup>8</sup> representa hidrógeno;

R<sup>9</sup> representa hidrógeno; y

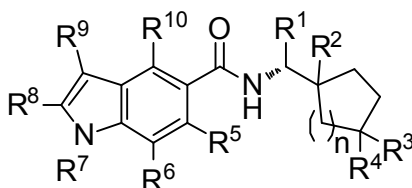
R<sup>10</sup> representa cloro;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.



- 8) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) o 1P), en las que n representa 2 o 3;  
**R<sup>1</sup>** representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
**R<sup>2</sup>** representa hidrógeno;  
**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno o flúor;  
**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno o flúor;  
**R<sup>5</sup>** representa hidrógeno;  
**R<sup>6</sup>** representa hidrógeno;  
**R<sup>7</sup>** representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
**R<sup>8</sup>** representa hidrógeno;  
**R<sup>9</sup>** representa hidrógeno o formilo; y  
**R<sup>10</sup>** representa cloro;  
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 9) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) o 1P), en las que n representa 2 o 3;  
**R<sup>1</sup>** representa metilo o hidroximetilo;  
**R<sup>2</sup>** representa hidrógeno;  
**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno o flúor;  
**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno o flúor;  
**R<sup>5</sup>** representa hidrógeno;  
**R<sup>6</sup>** representa hidrógeno;  
**R<sup>7</sup>** representa hidrógeno o metilo;  
**R<sup>8</sup>** representa hidrógeno;  
**R<sup>9</sup>** representa hidrógeno; y  
**R<sup>10</sup>** representa cloro;  
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 10) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 6), en las que n representa 2 o 3;  
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 11) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 3), 8) o 9), en las que  
**R<sup>1</sup>** representa hidroximetilo;  
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 12) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 2), 4), 5) o 10), en las que  
**R<sup>2</sup>** representa hidroxilo; hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); -NHR<sup>11</sup>; o -CN; y  
**R<sup>11</sup>** representa metil-sulfonilo que está sin sustituir o mono-sustituido con metoxi-carbonilo; o etil-sulfonilo que está mono-sustituido con hidroxilo;  
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 13) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 7) o 10), en las que  
**R<sup>2</sup>** representa hidroxilo;  
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 14) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 2), 4), 5) o 10), en las que  
**R<sup>2</sup>** representa un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, grupo que está sin sustituir o mono-sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halógeno;  
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 15) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 7) o 10), en las que  
**R<sup>2</sup>** representa un grupo heteroarilo monocíclico de 6 miembros, grupo que está sin sustituir o mono-sustituido con metilo, trifluorometilo o cloro;  
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 16) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 15), en las que  
**R<sup>3</sup>** y **R<sup>4</sup>** representan hidrógeno;  
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 17) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 15), en las que  $R^3$  y  $R^4$  representan flúor; y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 5 18) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1), 1P), 4) o 10) a 17), en las que  $R^5$  representa hidrógeno; y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 10 19) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 7) o 10) a 18), en las que  $R^6$  representa hidrógeno; y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 15 20) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 2), 4), 5) o 10) a 18), en las que  $R^6$  representa alquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ) o alcoxi ( $C_1-C_2$ )-alquilo ( $C_1-C_4$ ); y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 20 21) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1), 1P), 4), 8), 9) o 10) a 20), en la que  $R^7$  representa hidrógeno; y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 22) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1), 1P), 4) o 10) a 21), en las que  $R^8$  representa hidrógeno; y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 25 23) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 6), 8) o 10) a 22), en las que  $R^9$  representa hidrógeno; y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 30 24) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 6) o 10) a 22), en las que  $R^9$  representa metilo o flúor; y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 35 25) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 6), 8), 10) a 17), 19) o 20), en las que  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  representan hidrógeno; y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 40 26) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 6) o 10) a 25), en las que  $R^{10}$  representa cloro; y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 45 27) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 2), 4), 5), 10) o 16) a 26), en las que  $R^{11}$  representa metil-sulfonilo que está sin sustituir o mono-sustituido con metoxi-carbonilo; o etil-sulfonilo que está mono-sustituido con hidroxilo; y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 28) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 3), 8) a 11) o 16) a 26), en las que, en caso de que  $R^1$  sea diferente de hidrógeno, el centro estereogénico es como se muestra en la fórmula (Ist<sub>1</sub>)



(Ist<sub>1</sub>)

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

29) Los compuestos preferidos de fórmula (I) como se define en la forma de realización 1) se seleccionan del grupo que consiste en:

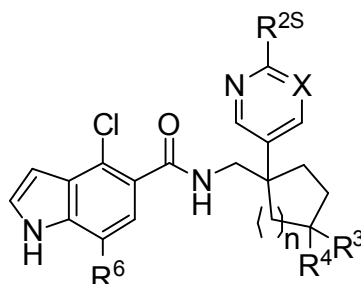
- 5 (S)-1-Ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 10 [(S)-1-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 ((S)-1-Ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-cloro-1-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 ((S)-1-Ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-cloro-3-formil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-3-formil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Cicloheptil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 15 [1-(2-Trifluorometil-pirimidin-5-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [1-(6-Cloro-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [1-(6-Cloro-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [1-(4-Cloro-fenil)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 20 [1-(4-Trifluorometil-fenil)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Piridin-3-il-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Piridin-3-il-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Piridin-3-il-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 25 (1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-yodo-3-metilsulfanil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 30 (1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-3-fluoro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-metoxi-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 3,4-dicloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico;  
 Éster metílico del ácido 1-[(4-cloro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-metil]-ciclohexancarboxílico;  
 35 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-amino-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-3-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Carbamoil-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Metilcarbamoil-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 40 (1-Ciano-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 Éster *terc*-butílico del ácido (1-[(4-cloro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-metil)-ciclohexil)-carbámico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4,6-dicloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Amino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-6-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 45 (1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclooctilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Metoxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 ((S)-1-Ciclohexil-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 ((R)-1-Ciclohexil-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 50 (1-Acetilamino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Metansulfonilamino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Dimetilamino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-bencilamino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 3-bromo-4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 55 Éster metílico del ácido (1-[(4-cloro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-metil)-ciclohexilsulfamoil)-acético;  
 (1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-isobutil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(3-metoxi-propil)-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-isobutil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(3-metoxi-propil)-1H-indol-5-carboxílico;  
 60 [1-(2-Hidroxi-etansulfonilamino)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 [1-(2-Metil-pirimidin-5-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico;

[4,4-Difluoro-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [4,4-Difluoro-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 [1-(2-Metil-pirimidin-5-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4,7-dimetil-1H-indol-5-carboxílico; y  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-metil-1H-indol-5-carboxílico;

o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos; se entenderá, para cualquiera de los compuestos enumerados anteriormente, que un centro estereogénico, que no esté específicamente asignado, puede estar en configuración absoluta (*R*) o absoluta (*S*); por ejemplo, un compuesto enumerado como (1-cicloheptil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico puede ser ((*S*)-1-cicloheptil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico, ((*R*)-1-cicloheptil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico o cualquier mezcla de los mismos.

Se entenderá que en esta memoria descriptiva, la frase "de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a X)", en la que "X" representa un número entero entre 2 y 29, se refiere a todas las formas de realización comprendidas entre 1) y X) en la alternativa, que incluye la forma de realización 1P) como una de las alternativas; por ejemplo, la frase "de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1) a 2)" significa "de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) o 1P) o 2)".

30) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la forma de realización 1), que también son compuestos de fórmula (I<sub>HET</sub>)

(I<sub>HET</sub>)

en la que

n representa 2 o 3;

X representa CH o N;

R<sup>2S</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halógeno;

R<sup>3</sup> representa hidrógeno o flúor;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o flúor; y

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

31) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la forma de realización 30), en la que

n representa 2 o 3;

X representa CH o N;

R<sup>2S</sup> representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o cloro;

R<sup>3</sup> representa hidrógeno o flúor;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o flúor; y

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o metilo;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

32) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 30) o 31), en las que

X representa N;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

33) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 30) a 32), en las que

R<sup>2S</sup> representa metilo o trifluorometilo;

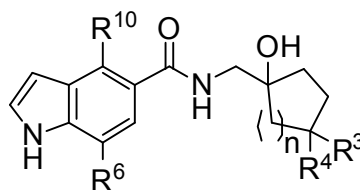
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

34) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 30) a 33), en las que

R<sup>6</sup> representa metilo;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

35) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la forma de realización 1), que también son compuestos de fórmula (I<sub>OH</sub>)

(I<sub>OH</sub>)

5 en la que  
 n representa 2 o 3;  
**R**<sup>3</sup> representa hidrógeno o flúor;  
**R**<sup>4</sup> representa hidrógeno o flúor;  
**R**<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxi-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo  
 10 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno; y  
**R**<sup>10</sup> representa cloro, metilo o trifluorometilo;  
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

36) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la forma de  
 15 realización 35), en la que  
**R**<sup>3</sup> y **R**<sup>4</sup> representan flúor;  
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

37) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de  
 las formas de realización 35) o 36), en las que  
 20 **R**<sup>6</sup> representa metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-butilo, metoxi, etoxi, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-prop-2-ilo, 2-hidroxi-etoxi,  
 2-etoxi-etilo, 2-metoxi-prop-2-ilo, 3-metoxi-prop-1-ilo o cloro;  
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

38) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de  
 las formas de realización 35) a 37), en las que  
 25 **R**<sup>10</sup> representa cloro;  
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

39) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de  
 las formas de realización 1), 10) a 18) o 21) a 28), en las que  
 30 **R**<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxi-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-  
 C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;  
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

40) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de  
 las formas de realización 1), 10) a 18) o 21) a 28), en las que  
 35 **R**<sup>6</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-butilo, metoxi, etoxi, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-prop-2-ilo, 2-  
 hidroxi-etoxi, 2-etoxi-etilo, 2-metoxi-prop-2-ilo, 3-metoxi-prop-1-ilo o cloro;  
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

41) Una forma de realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de  
 las formas de realización 1), 10) a 25), 27), 28), 39) o 40), en las que  
 40 **R**<sup>10</sup> representa cloro, metilo o trifluorometilo;  
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

42) Compuestos preferidos adicionales de fórmula (I) como se define en la forma de realización 1) se  
 seleccionan del grupo que consiste en:

- (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-etil-1H-indol-5-carboxílico;
- (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-acetil-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(1-hidroxi-etil)-1H-indol-5-carboxílico;
- 45 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-indol-5-carboxílico;
- (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-metil-4-trifluorometil-1H-indol-5-carboxílico;
- (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-metil-4-trifluorometil-1H-indol-5-carboxílico;
- (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4,7-dimetil-1H-indol-5-carboxílico;
- (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-etil-1H-indol-5-carboxílico;
- 50 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-etil-1H-indol-5-carboxílico;
- (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-cloro-4-metil-1H-indol-5-carboxílico;

- (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-cloro-4-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-metoxi-4-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-metoxi-4-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 5 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-etoxi-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-hidroxi-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-etoxi-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-propil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-propil-1H-indol-5-carboxílico;  
 10 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-(2-*terc*-butoxi-etoxi)-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-(2-*terc*-butoxi-etoxi)-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(2-hidroxi-etoxi)-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(2-hidroxi-etoxi)-1H-indol-5-carboxílico;  
 15 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-acetil-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4,7-difluoro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4,7-difluoro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-fluoro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-fluoro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico;  
 20 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(2-etoxi-etil)-1H-indol-5-carboxílico; y  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(1-metoxi-1-metil-etil)-1H-indol-5-carboxílico;

se entenderá, para cualquiera de los compuestos enumerados anteriormente, que un centro estereogénico, que no esté específicamente asignado, puede estar en configuración absoluta (*R*) o absoluta (*S*); por ejemplo, un compuesto enumerado como (4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(1-hidroxi-etil)-1H-indol-5-carboxílico puede ser (4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-((*R*)-1-hidroxi-etil)-1H-indol-5-carboxílico, (4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-((*S*)-1-hidroxi-etil)-1H-indol-5-carboxílico o cualquier mezcla de los mismos.

Se entiende bien que la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la forma de realización 1); o de acuerdo con la forma de realización 1) limitados por las características de una forma de realización dependiente de la forma de realización 1; o de acuerdo con la forma de realización 1) limitados por las características de una cascada de formas de realización dependientes, por ejemplo, de la forma de "forma de realización 3) dependiente de la forma de realización 2) dependiente de la forma de realización 1)". En el caso de una forma de realización dependiente de más de una forma de realización adicional, se entiende que cada combinación está específicamente divulgada. Asimismo, en caso de que una forma de realización dependa de más de una forma de realización adicional, y que una o varias de dichas formas de realización adicionales dependan ellas mismas de una o varias otras formas de realización, se entiende que cada combinación está específicamente divulgada si es obtenible con respecto a las dependencias dadas y las múltiples dependencias. En particular, las formas de realización que resultan de cascadas de más de 3 formas de realización dependientes entre sí se pueden interpretar bajo la observancia de las dependencias dadas y las múltiples dependencias, y de esta forma están específicamente desveladas. Los ejemplos representativos de formas de realización posibles sobre la base de las dependencias de las formas de realización 1) a 42) como se desvela anteriormente en el presente documento y que por lo tanto están específicamente desvelados en forma individual son los siguientes:

- 1, 1P+1, 2+1 P+1, 3+1 P+1, 4+1 P+1, 5+1 P+1, 6+1 P+1, 7+1 P+1, 8+1 P+1, 9+1 P+1, 10+1 P+1, 10+2+1 P+1,  
 10+3+1P+1, 10+4+1P+1, 10+5+1P+1, 10+6+1P+1, 11+1P+1, 11+8+1P+1, 11+9+1P+1, 12+1P+1, 12+5+1P+1,  
 45 13+1P+1, 13+5+1 P+1, 13+6+1 P+1, 13+10+1 P+1, 13+10+2+1P+1, 13+10+3+1P+1, 13+10+4+1P+1,  
 13+10+5+1P+1, 13+10+6+1 P+1, 14+1 P+1, 14+5+1 P+1, 14+10+1 P+1, 14+10+2+1 P+1, 14+10+3+1P+1,  
 14+10+4+1P+1, 14+10+5+1P+1, 14+10+6+1 P+1, 15+1 P+1, 15+5+1P+1, 15+6+1P+1, 15+10+1P+1,  
 15+10+2+1P+1, 15+10+3+1 P+1, 15+10+4+1P+1, 15+10+5+1P+1, 15+10+6+1P+1, 16+1P+1, 16+5+1P+1,  
 16+6+1 P+1, 16+8+1 P+1, 16+10+1P+1, 16+10+2+1P+1, 16+10+3+1P+1, 16+10+4+1P+1, 16+10+5+1P+1,  
 50 16+10+6+1P+1, 16+13+1P+1, 16+13+5+1 P+1, 16+13+6+1P+1, 16+13+10+1P+1, 16+13+10+2+1P+1,  
 16+13+10+3+1P+1, 16+13+10+4+1P+1, 16+13+10+5+1P+1, 16+13+10+6+1P+1, 16+15+1P+1, 16+15+5+1P+1,  
 16+15+6+1P+1, 16+15+10+1P+1, 16+15+10+2+1 P+1, 16+15+10+3+1P+1, 16+15+10+4+1P+1,  
 16+15+10+5+1P+1, 16+15+10+6+1 P+1, 17+1P+1, 17+5+1P+1, 17+6+1P+1, 17+8+1P+1, 17+10+1P+1,  
 17+10+2+1P+1, 17+10+3+1P+1, 17+10+4+1P+1, 17+10+5+1P+1, 17+10+6+1P+1, 17+13+1P+1, 17+13+5+1P+1,  
 55 17+13+6+1P+1, 17+13+10+1P+1, 17+13+10+2+1P+1, 17+13+10+3+ 1P+1, 17+13+10+4+1P+1,  
 17+13+10+5+1P+1, 17+13+10+6+1P+1, 17+15+1P+1, 17+15+5+1P+1, 17+15+6+1P+1, 17+15+10+1P+1,  
 17+15+10+2+1P+1, 17+15+10+3+ 1P+1, 17+15+10+4+1P+1, 17+15+10+5+1P+1, 17+15+10+6+1P+1, 19+1P+1,  
 19+5+1 P+1, 19+6+1 P+1, 19+10+1P+1, 19+10+2+1P+1, 19+10+3+1P+1, 19+10+4+1P+1, 19+10+5+1P+1,  
 19+10+6+1P+1, 19+13+1P+1, 19+13+5+1 P+1, 19+13+6+1P+1, 19+13+10+1P+1, 19+13+10+2+1P+1,  
 60 19+13+10+3+1P+1, 19+13+10+4+1P+1, 19+13+10+5+1P+1, 19+13+10+6+1P+1, 19+15+1P+1, 19+15+5+1P+1,  
 19+15+6+1P+1, 19+15+10+1P+1, 19+15+10+2+1 P+1, 19+15+10+3+1P+1, 19+15+10+4+1P+1,  
 19+15+10+5+1P+1, 19+15+10+6+1P+1, 19+16+1P+1, 19+16+5+1P+1, 19+16+6+1P+1, 19+16+8+1P+1,  
 19+16+10+1P+1, 19+16+10+2+1P+1, 19+16+10+3+1P+1, 19+16+10+ 4+1P+1, 19+16+10+5+1P+1,

# ES 2 614 495 T3

19+16+10+6+1P+1, 19+16+13+1P+1, 19+16+13+5+1 P+1, 19+16+13+6+1P+1, 19+16+13+10+1P+1,  
 19+16+13+10+2+1P+1, 19+16+13+10+3+ 1P+1, 19+16+13+10+4+1P+1, 19+16+13+10+5+1P+1,  
 19+16+13+10+6+1P+1, 19+16+ 15+1P+1, 19+16+15+5+1P+1, 19+16+15+6+1P+1, 19+16+15+10+1P+1,  
 19+16+15+10+ 2+1P+1, 19+16+15+10+3+1P+1, 19+16+15+10+4+1P+1, 19+16+15+10+5+1P+1,  
 5 19+16+15+10+6+1P+1, 19+17+1P+1, 19+17+5+1P+1, 19+17+6+1P+1, 19+17+8+1P+1, 19+17+10+1P+1,  
 19+17+10+2+1P+1, 19+17+10+3+1P+1, 19+17+10+4+1P+1, 19+17+10+5+1P+1, 19+17+10+6+1P+1,  
 19+17+13+1P+1, 19+17+13+5+1P+1, 19+17+ 13+6+1P+1, 19+17+13+10+1P+1, 19+17+13+10+2+1P+1,  
 19+17+13+10+3+1P+1, 19+17+13+10+4+1P+1, 19+17+13+10+5+1P+1, 19+17+13+10+6+1P+1, 19+17+15+  
 10 1P+1, 19+17+15+5+1P+1, 19+17+15+6+1 P+1, 19+17+15+10+1P+1, 19+17+15+10+ 2+1P+1,  
 19+17+15+10+3+1P+1, 19+17+15+10+4+1P+1, 19+17+15+10+5+1P+1, 19+17+15+10+6+1P+1, 20+1P+1,  
 20+5+1P+1, 20+10+1P+1, 20+10+2+1P+1, 20+10+3+1P+1, 20+10+4+1P+1, 20+10+5+1P+1, 20+10+6+1P+1,  
 20+13+1P+1, 20+13+5+1 P+1, 20+13+6+1P+1, 20+13+10+1P+1, 20+13+10+2+1P+1, 20+13+10+3+1 P+1,  
 20+13+10+4+1P+1, 20+13+10+5+1 P+1, 20+13+10+6+1P+1, 20+15+1P+1, 20+15+5+1 P+1, 20+15+6+1P+1,  
 15 20+15+10+1P+1, 20+15+10+2+1P+1, 20+15+10+3+1P+1, 20+15+10+4+1P+1, 20+15+10+5+1P+1,  
 20+15+10+6+1P+1, 20+16+1P+1, 20+16+5+1P+1, 20+16+6+1P+1, 20+16+8+1 P+1, 20+16+10+1 P+1,  
 20+16+10+2+1P+1, 20+16+10+3+1P+1, 20+16+10+4+1P+1, 20+16+10+5+1P+1, 20+16+10+6+1P+1,  
 20+16+13+1P+1, 20+16+13+5+1P+1, 20+16+13+6+1P+1, 20+16+13+10+1P+1, 20+16+13+10+2+1P+1,  
 20+16+13+10+3+1P+1, 20+16+13+10+ 4+1 P+1, 20+16+13+10+5+1P+1, 20+16+13+10+6+1P+1, 20+16+15+1  
 P+1, 20+16+15+5+1P+1, 20+16+15+6+1P+1, 20+16+15+10+1P+1, 20+16+15+10+2+1P+1,  
 20 20+16+15+10+3+1P+1, 20+16+15+10+4+1P+1, 20+16+15+10+5+1P+1, 20+16+15+10+6+1 P+1, 20+17+1P+1,  
 20+17+5+1P+1, 20+17+6+1P+1, 20+17+8+1P+1, 20+17+10+1 P+1, 20+17+10+2+1 P+1, 20+17+10+3+1P+1,  
 20+17+10+4+1P+1,20+17+ 10+5+1P+1,20+17+10+6+1P+1,20+17+13+1P+1,20+17+13+5+1P+1, 20+17+13+  
 6+1P+1, 20+17+13+10+1P+1, 20+17+13+10+2+1P+1, 20+17+13+10+3+1P+1, 20+17+13+10+4+1P+1,  
 20+17+13+10+5+1P+1, 20+17+13+10+6+1 P+1, 20+17+15+ 1P+1, 20+17+15+5+1 P+1, 20+17+15+6+1P+1,  
 25 20+17+15+10+1P+1, 20+17+15+10+ 2+1P+1, 20+17+15+10+3+1P+1, 20+17+15+10+4+1P+1,  
 20+17+15+10+5+1 P+1, 20+17+15+10+6+1P+1, 24+1P+1, 24+13+1P+1, 24+13+5+1P+1, 24+13+6+1P+1,  
 24+13+10+1P+1, 24+13+10+2+1P+1, 24+13+10+3+1P+1, 24+13+10+4+1P+1, 24+13+10+5+1P+1,  
 24+13+10+6+1P+1, 25+1 P+1, 25+5+1 P+1, 25+6+1P+1, 25+8+1P+1, 25+10+1P+1, 25+10+2+1P+1,  
 30 25+10+3+1P+1,25+10+4+1P+1,25+10+5+1P+1,25+10+6+1P+1,25+13+1P+1,25+13+5+1P+1,25+13+6+1P+1,  
 25+13+10+1P+1, 25+13+10+2+1P+1, 25+13+10+3+1P+1, 25+13+10+4+1P+1, 25+13+10+5+1P+1,  
 25+13+10+6+1P+1, 25+15+1 P+1, 25+15+5+1P+1, 25+15+6+1P+1, 25+15+10+1P+1, 25+15+10+2+1P+1,  
 25+15+10+3+1P+1,25+15+10+4+1P+1,25+15+10+5+1P+1,25+15+10+6+1P+1,25+16+1P+1,25+16+5+1P+1,  
 25+16+6+1P+1,25+16+8+1P+1,25+16+10+1P+1,25+16+10+2+1P+1,25+16+10+3+1P+1,25+16+10+4+1P+1,  
 35 25+16+10+5+1P+1, 25+16+10+6+1P+1, 25+16+13+1P+1, 25+16+13+5+1P+1, 25+16+ 13+6+1P+1,  
 25+16+13+10+1P+1, 25+16+13+10+2+1P+1, 25+16+13+10+3+1P+1, 25+16+13+10+4+1P+1,  
 25+16+13+10+5+1P+1, 25+16+13+10+6+1 P+1, 25+16+15+ 1P+1, 25+16+15+5+1 P+1, 25+16+15+6+1P+1,  
 25+16+15+10+1P+1, 25+16+15+10+ 2+1P+1, 25+16+15+10+3+1P+1, 25+16+15+10+4+1P+1,  
 25+16+15+10+5+1P+1,25+16+15+10+6+1 P+1,25+17+1P+1,25+17+5+1P+1,25+17+6+1 P+1,25+17+8+1P+1,  
 25+17+10+1 P+1, 25+17+10+2+1 P+1, 25+17+10+3+1P+1, 25+17+10+4+1P+1, 25+17+ 10+5+1P+1,  
 40 25+17+10+6+1P+1, 25+17+13+1P+1, 25+17+13+5+1P+1, 25+17+13+6+ 1P+1, 25+17+13+10+1P+1,  
 25+17+13+10+2+1P+1, 25+17+13+10+3+1P+1, 25+17+ 13+10+4+1P+1, 25+17+13+10+5+1P+1,  
 25+17+13+10+6+1P+1, 25+17+15+1P+1, 25+17+15+5+1P+1, 25+17+15+6+1P+1, 25+17+15+10+1P+1,  
 25+17+15+10+2+1P+1,25+17+15+10+3+1P+1,25+17+15+10+4+1P+1,25+17+15+10+5+1P+1,25+17+15+10+6+1P+1,  
 45 25+19+1 P+1, 25+19+5+1 P+1, 25+19+6+1 P+1, 25+19+10+1P+1, 25+19+10+2+1P+1,  
 25+19+10+3+1P+1, 25+19+10+4+1 P+1, 25+19+10+5+1P+1, 25+19+10+6+1P+1, 25+19+13+1P+1,  
 25+19+13+5+1P+1, 25+19+13+6+1P+1, 25+19+13+10+1P+1, 25+19+13+10+2+1P+1, 25+19+13+10+3+1P+1,  
 25+19+13+10+ 4+1P+1,25+19+13+10+5+1P+1,25+19+13+10+6+1P+1,25+19+15+1P+1,25+19+15+ 5+1P+1,  
 25+19+15+6+1P+1, 25+19+15+10+1P+1, 25+19+15+10+2+1P+1, 25+19+15+10+3+1P+1, 25+19+15+10+4+1  
 P+1, 25+19+15+10+5+1 P+1, 25+19+15+10+6+1P+1, 25+19+16+1P+1, 25+19+16+5+1P+1, 25+19+16+6+1P+1,  
 50 25+19+16+8+1P+1, 25+19+16+10+1P+1, 25+19+16+10+2+1P+1, 25+19+16+10+ 3+1P+1,  
 25+19+16+10+4+1P+1, 25+19+16+10+5+1P+1, 25+19+16+10+6+1P+1, 25+19+16+13+1P+1,  
 25+19+16+13+5+1P+1, 25+19+16+13+6+1P+1, 25+19+16+13+ 10+1P+1, 25+19+16+13+10+2+1P+1,  
 25+19+16+13+10+3+1P+1,25+19+16+13+10+4+ 1P+1,25+19+16+13+10+5+1P+1,25+19+16+13+10+6+1P+1,  
 25+19+16+15+1P+1, 25+19+16+15+5+1P+1, 25+19+16+15+6+1P+1, 25+19+16+15+10+1P+1, 25+19+16+  
 55 15+10+2+1P+1, 25+19+16+15+10+3+1P+1, 25+19+16+15+10+4+1P+1, 25+19+16+15+ 10+5+1P+1,  
 25+19+16+15+10+6+1P+1, 25+19+17+1P+1, 25+19+17+5+1P+1, 25+19+17+6+1P+1, 25+19+17+8+1P+1,  
 25+19+17+10+1P+1, 25+19+17+10+2+1P+1, 25+19+17+10+3+1P+1, 25+19+17+10+4+1P+1,  
 25+19+17+10+5+1 P+1, 25+19+17+10+ 6+1P+1, 25+19+17+13+1P+1, 25+19+17+13+5+1P+1,  
 25+19+17+13+6+1P+1, 25+19+17+13+10+1P+1, 25+19+17+13+10+2+1P+1, 25+19+17+13+10+3+1P+1,  
 60 25+19+17+13+10+4+1P+1, 25+19+17+13+10+5+1P+1, 25+19+17+13+10+6+1P+1, 25+19+17+15+1P+1,  
 25+19+17+15+5+1 P+1, 25+19+17+15+6+1P+1, 25+19+17+15+ 10+1P+1, 25+19+17+15+10+2+1P+1,  
 25+19+17+15+10+3+1P+1,25+19+17+15+10+4+ 1P+1,25+19+17+15+10+5+1P+1,25+19+17+15+10+6+1P+1,  
 25+20+1 P+1, 25+20+5+1 P+1, 25+20+10+1 P+1, 25+20+10+2+1 P+1, 25+20+10+3+1P+1, 25+20+10+4+1 P+1,  
 25+20+10+5+1P+1, 25+20+10+6+1P+1, 25+20+13+1P+1, 25+20+13+5+1P+1, 25+20+1.3+6+1 P+1,  
 65 25+20+13+10+1P+1, 25+20+13+10+2+1P+1, 25+20+13+10+3+1P+1, 25+20+13+10+4+1 P+1,  
 25+20+13+10+5+1P+1, 25+20+13+10+ 6+1P+1, 25+20+15+1P+1, 25+20+15+5+1P+1, 25+20+15+6+1P+1,

ES 2 614 495 T3

25+20+15+10+1P+1, 25+20+15+10+2+1P+1, 25+20+15+10+3+1P+1, 25+20+15+10+4+1 P+1, 25+20+15+10+5+1P+1,25+20+15+10+6+1P+1,25+20+16+1P+1,25+20+16+5+1P+1,25+20+16+6+ 1P+1,25+20+16+8+1P+1, 25+20+16+10+1P+1, 25+20+16+10+2+1P+1, 25+20+16+10+ 3+1P+1, 25+20+16+10+4+1 P+1, 25+20+16+10+5+1P+1, 25+20+16+10+6+1P+1, 25+20+16+13+1P+1, 25+20+16+13+5+1P+1, 25+20+16+13+6+1P+1, 25+20+16+13+ 10+1P+1, 25+20+16+13+10+2+1 P+1, 25+20+16+13+10+3+1 P+1, 25+20+16+13+10+4+1 P+1, 25+20+16+13+10+5+1P+1, 25+20+16+15+5+1P+1, 25+20+16+15+6+1P+1, 25+20+16+15+10+1P+1, 25+20+16+15+10+3+1P+1, 25+20+16+15+10+4+1P+1,25+20+16+15+10+5+1P+1,25+20+16+15+10+6+1P+1, 25+20+17+1P+1, 25+20+17+5+1 P+1, 25+20+17+6+1P+1, 25+20+17+8+1P+1, 25+20+17+10+1P+1, 25+20+17+10+2+1P+1,25+20+17+10+3+1 P+1,25+20+17+10+4+1P+1,25+20+17+10+5+1P+1,25+20+17+10+ 6+1P+1, 25+20+17+13+1P+1, 25+20+17+13+5+1P+1, 25+20+17+13+6+1P+1, 25+20+17+13+10+1P+1, 25+20+17+13+10+2+1P+1, 25+20+17+13+10+3+1P+1, 25+20+17+13+10+4+1P+1, 25+20+17+13+10+5+1P+1, 25+20+17+13+10+6+1P+1, 25+20+17+15+1P+1, 25+20+17+15+5+1P+1, 25+20+17+15+6+1P+1, 25+20+17+15+10+2+1P+1, 25+20+17+15+10+3+1P+1, 25+20+17+15+10+4+1P+1, 25+20+17+15+10+5+1 P+1, 25+20+17+15+10+6+1 P+1, 26+1 P+1, 26+5+1P+1, 26+6+1P+1, 26+19+1P+1, 26+19+5+1P+1,26+19+6+1P+1,26+19+10+1P+1,26+19+10+2+1P+1,26+19+10+3+1P+1, 26+19+10+4+1P+1, 26+19+10+5+1P+1, 26+19+10+6+1P+1, 26+19+13+1P+1, 26+19+13+5+1P+1, 26+19+13+6+1P+1, 26+19+13+10+1P+1, 26+19+13+10+2+1P+1, 26+19+13+10+3+1P+1, 26+19+13+10+ 4+1P+1, 26+19+13+10+5+1P+1, 26+19+13+10+6+1P+1, 26+19+15+1P+1, 26+19+15+5+1P+1, 26+19+15+6+1P+1, 26+19+15+10+1P+1, 26+19+15+10+2+1P+1, 26+19+15+10+3+1P+1, 26+19+15+10+4+1P+1, 26+19+15+10+5+1P+1, 26+19+15+10+6+1 P+1, 26+19+16+8+1P+1, 26+19+16+10+1 P+1, 26+19+16+10+2+1P+1, 26+19+16+10+3+1P+1, 26+19+16+10+4+ 1P+1, 26+19+16+10+5+1P+1, 26+19+16+10+6+1 P+1, 26+19+16+13+1P+1, 26+19+16+ 13+5+1P+1, 26+19+16+13+6+1P+1, 26+19+16+13+10+1P+1, 26+19+16+13+10+2+ 1P+1, 26+19+16+13+10+3+1P+1, 26+19+16+13+10+4+1P+1, 26+19+16+13+10+5+ 1P+1, 26+19+16+13+10+6+1P+1, 26+19+16+15+1P+1, 26+19+16+15+5+1P+1, 26+19+16+15+10+1P+1, 26+19+16+15+10+2+1P+1, 26+19+16+15+10+3+1P+1, 26+19+16+15+10+4+1P+1, 26+19+16+15+10+5+1P+1, 26+19+16+15+10+6+1P+1, 26+19+17+1P+1, 26+19+17+5+1P+1, 26+19+17+6+1P+1, 26+19+17+8+1P+1, 26+19+17+10+1P+1, 26+19+17+10+2+1P+1, 26+19+17+10+3+ 1P+1, 26+19+17+10+4+1P+1, 26+19+17+10+5+1P+1, 26+19+17+10+6+1P+1, 26+19+17+13+1P+1, 26+19+17+13+5+1P+1, 26+19+17+13+6+1P+1, 26+19+17+13+ 10+1P+1, 26+19+17+13+10+2+1P+1, 26+19+17+13+10+3+1P+1, 26+19+17+13+10+4+ 1P+1, 26+19+17+13+10+5+1P+1, 26+19+17+13+10+6+1P+1, 26+19+17+15+1P+1, 26+19+17+15+5+1P+1, 26+19+17+15+6+1P+1, 26+19+17+15+10+1P+1, 26+19+17+15+10+2+1P+1, 26+19+17+15+10+3+1P+1, 26+19+17+15+10+4+1P+1, 26+19+17+15+10+5+1P+1, 26+19+17+15+10+6+1P+1, 26+20+1P+1, 26+20+5+1P+1, 26+20+10+1P+1, 26+20+10+2+1P+1, 26+20+10+3+1P+1, 26+20+10+4+1 P+1, 26+20+10+5+1P+1, 26+20+10+6+1P+1, 26+20+13+1P+1, 26+20+13+5+1 P+1, 26+20+ 13+6+1P+1, 26+20+13+10+1P+1, 26+20+13+10+2+1P+1, 26+20+13+10+3+1P+1, 26+20+13+10+4+1 P+1, 26+20+13+10+5+1P+1, 26+20+13+10+6+1 P+1, 26+20+15+ 1P+1, 26+20+15+5+1P+1, 26+20+15+6+1P+1, 26+20+15+10+1P+1, 26+20+15+10+ 2+1P+1, 26+20+15+10+3+1P+1, 26+20+15+10+4+1 P+1, 26+20+1.5+10+5+1 P+1, 26+20+15+10+6+1 P+1, 26+20+16+1P+1, 26+20+16+5+1P+1, 26+20+16+6+1P+1, 26+20+16+8+1P+1, 26+20+16+10+1P+1, 26+20+16+10+2+1P+1, 26+20+16+10+ 3+1P+1, 26+20+16+10+4+1P+1, 26+20+16+10+5+1P+1, 26+20+16+10+6+1P+1, 26+20+16+13+5+1P+1, 26+20+16+13+6+1P+1, 26+20+16+ 13+10+1P+1, 26+20+16+13+10+2+1 P+1, 26+20+16+13+10+3+1P+1,26+20+16+13+10+ 4+1P+1,26+20+16+13+10+5+1P+1,26+20+16+13+10+6+1P+1, 26+20+16+15+1P+1, 26+20+16+15+5+1P+1, 26+20+16+15+6+1P+1, 26+20+16+15+10+1P+1, 26+20+16+15+ 10+2+1 P+1, 26+20+16+15+10+3+1P+1, 26+20+16+15+10+4+1P+1, 26+20+16+15+10+ 5+1P+1, 26+20+16+15+10+6+1P+1, 26+20+17+1P+1, 26+20+17+5+1P+1, 26+20+17+6+1P+1, 26+20+17+8+1P+1, 26+20+17+10+1P+1, 26+20+17+10+2+1P+1, 26+20+17+10+3+1P+1, 26+20+17+10+4+1 P+1, 26+20+17+10+5+1P+1, 26+20+17+10+ 6+1P+1, 26+20+17+13+1 P+1, 26+20+17+13+10+1P+1, 26+20+17+13+10+2+1P+1, 26+20+17+13+10+3+1P+1, 26+20+17+13+10+4+1P+1, 26+20+17+13+10+5+1P+1, 26+20+17+13+10+6+1P+1, 26+20+17+15+1P+1, 26+20+17+15+5+1P+1, 26+20+17+15+6+1P+1, 26+20+17+15+10+1P+1, 26+20+17+15+10+2+1 P+1, 26+20+17+15+10+3+1P+1, 26+20+17+15+10+4+1P+1, 26+20+17+15+10+5+1P+1, 26+20+17+15+10+6+1P+1, 26+25+1 P+1, 26+25+5+1 P+1, 26+25+6+1 P+1, 26+25+8+1P+1, 26+25+10+1P+1, 26+25+10+2+1P+1, 26+25+10+3+1P+1, 26+25+10+4+1 P+1, 26+25+10+5+1P+1, 26+25+10+6+1P+1, 26+25+13+1 P+1, 26+25+13+5+1P+1, 26+25+13+6+1P+1, 26+25+13+10+1P+1, 26+25+13+10+2+1P+1, 26+25+13+10+3+1P+1, 26+25+13+10+ 4+1P+1, 26+25+13+10+5+1P+1, 26+25+13+10+6+1P+1, 26+25+15+1P+1, 26+25+15+5+1P+1, 26+25+15+6+1P+1, 26+25+15+10+1P+1, 26+25+15+10+2+1P+1, 26+25+15+10+3+1P+1, 26+25+15+10+4+1P+1, 26+25+15+10+5+1P+1, 26+25+15+10+ 6+1P+1, 26+25+16+1P+1, 26+25+16+5+1P+1, 26+25+16+6+1P+1, 26+25+16+8+1P+1, 26+25+16+10+1P+1, 26+25+16+10+2+1P+1, 26+25+16+10+3+1P+1, 26+25+16+10+ 4+1 P+1, 26+25+16+10+5+1 P+1, 26+25+16+10+6+1P+1, 26+25+16+13+1P+1, 26+25+ 16+13+5+1P+1, 26+25+16+13+6+1 P+1, 26+25+16+13+10+1P+1, 26+25+16+13+10+ 2+1P+1, 26+25+16+13+10+3+1P+1,26+25+16+13+10+4+1P+1,26+25+16+13+10+5+ 1P+1,26+25+16+13+10+6+1P+1, 26+25+16+15+1P+1, 26+25+16+15+5+1 P+1, 26+25+16+15+6+1P+1, 26+25+16+15+10+2+1P+1, 26+25+16+15+10+3+1P+1, 26+25+16+15+10+4+1P+1, 26+25+16+15+10+5+1P+1, 26+25+16+15+10+6+1P+1, 26+25+16+15+10+6+1P+1, 26+25+17+1P+1, 26+25+17+5+1P+1, 26+25+17+6+1P+1, 26+25+17+8+1P+1,



# ES 2 614 495 T3

- 26+25+17+10+1P+1, 26+25+17+10+2+1P+1, 26+25+17+10+3+ 1P+1, 26+25+17+10+4+1 P+1,  
 26+25+17+10+5+1P+1, 26+25+17+10+6+1 P+1, 26+25+17+13+1P+1, 26+25+17+13+5+1P+1,  
 26+25+17+13+6+1P+1, 26+25+17+13+10+ 1P+1, 26+25+17+13+10+2+1 P+1, 26+25+17+13+10+3+1 P+1,  
 26+25+17+13+10+4+ 1P+1, 26+25+17+13+10+5+1P+1, 26+25+17+13+10+6+1P+1, 26+25+17+15+1P+1,  
 5 26+25+17+15+5+1 P+1, 26+25+17+15+6+1P+1, 26+25+17+15+10+1P+1, 26+25+17+15+10+2+1 P+1,  
 26+25+17+15+10+3+1P+1, 26+25+17+15+10+4+1P+1, 26+25+17+15+10+5+1p+1, 26+25+17+15+10+6+1P+1,  
 26+25+19+1P+1, 26+25+19+5+1P+1, 26+25+19+6+1P+1, 26+25+19+10+1P+1, 26+25+19+10+2+1P+1,  
 26+25+19+10+3+1P+1, 26+25+19+10+4+1P+1, 26+25+19+10+5+1P+1, 26+25+19+10+ 6+1P+1,  
 26+25+19+13+1P+1, 26+25+19+13+5+1 P+1, 26+25+19+13+6+1P+1, 26+25+19+13+10+1P+1,  
 10 26+25+19+13+10+2+1P+1, 26+25+19+13+10+3+1P+1, 26+25+19+13+10+4+1P+1, 26+25+19+13+10+5+1P+1,  
 26+25+19+13+10+6+1P+1, 26+25+19+15+1P+1, 26+25+19+15+5+1P+1, 26+25+19+15+6+1P+1,  
 26+25+19+15+ 10+1P+1, 26+25+19+15+10+2+1P+1, 26+25+19+15+10+3+1P+1, 26+25+19+15+10+ 4+1P+1,  
 26+25+19+15+10+5+1P+1, 26+25+19+15+10+6+1P+1, 26+25+19+16+1P+1, 26+25+19+16+5+1P+1,  
 26+25+19+16+6+1P+1, 26+25+19+16+8+1P+1, 26+25+19+16+ 10+1P+1, 26+25+19+16+10+2+1 P+1,  
 15 26+25+19+16+10+3+1P+1,26+25+19+16+10+4+ 1P+1,26+25+19+16+10+5+1P+1,26+25+19+16+10+6+1P+1,  
 26+25+19+16+13+1P+1, 26+25+19+16+13+5+1P+1, 26+25+19+16+13+6+1 P+1, 26+25+19+16+13+10+1P+1,  
 26+25+19+16+13+10+2+1P+1, 26+25+19+16+13+10+3+1P+1, 26+25+19+16+13+10+4+ 1P+1,  
 26+25+19+16+13+10+5+1P+1, 26+25+19+16+13+10+6+1P+1, 26+25+19+16+15+ 1P+1,  
 26+25+19+16+15+5+1P+1, 26+25+19+16+15+6+1P+1, 26+25+19+16+15+10+ 1P+1,  
 20 26+25+19+16+15+10+2+1P+1, 26+25+19+16+15+10+3+1P+1, 26+25+19+16+15+ 10+4+1P+1,  
 26+25+19+16+15+10+5+1P+1, 26+25+19+16+15+10+6+1P+1, 26+25+19+ 17+1P+1, 26+25+19+17+5+1P+1,  
 26+25+19+17+6+1P+1, 26+25+19+17+8+1P+1, 26+25+19+17+10+1P+1, 26+25+19+17+10+2+1 P+1,  
 26+25+19+17+10+3+1P+1, 26+25+19+17+10+4+1P+1, 26+25+19+17+10+5+1P+1, 26+25+19+17+10+6+1P+1,  
 26+25+19+17+13+1P+1, 26+25+19+17+13+5+1P+1, 26+25+19+17+13+6+1 P+1, 26+25+19+17+13+10+1P+1,  
 25 26+25+19+17+13+10+2+1P+1, 26+25+19+17+13+10+3+ 1P+1, 26+25+19+17+13+10+4+1 P+1,  
 26+25+19+17+13+10+5+1P+1, 26+25+19+17+13+ 10+6+1P+1, 26+25+19+17+15+1P+1,  
 26+25+19+17+15+5+1P+1, 26+25+19+17+15+6+ 1P+1, 26+25+19+17+15+10+1P+1,  
 26+25+19+17+15+10+2+1P+1, 26+25+19+17+15+, 10+3+1P+1, 26+25+19+17+15+10+4+1 P+1,  
 26+25+19+17+15+10+5+1P+1, 26+25+19+ 17+15+10+6+1P+1, 26+25+20+1 P+1, 26+25+20+5+1 P+1,  
 30 26+25+20+10+1 P+1, 26+25+20+10+2+1P+1, 26+25+20+10+3+1P+1, 26+25+20+10+4+1P+1, 26+25+20+10+ 5+1P+1, 26+25+20+10+6+1 P+1, 26+25+20+13+1P+1, 26+25+20+13+5+1P+1, 26+25+20+13+6+1P+1,  
 26+25+20+13+10+1P+1, 26+25+20+13+10+2+1P+1, 26+25+20+ 13+10+3+1P+1, 26+25+20+13+10+4+1 P+1,  
 26+25+20+13+10+5+1P+1, 26+25+20+13+ 10+6+1P+1, 26+25+20+15+1P+1, 26+25+20+15+5+1P+1,  
 26+25+20+15+6+1P+1, 26+25+20+15+10+1 P+1, 26+25+20+15+10+2+1P+1, 26+25+20+15+10+3+1P+1,  
 35 26+25+20+15+10+4+1P+1, 26+25+20+15+10+5+1P+1, 26+25+20+15+10+6+1P+1, 26+25+20+16+1 P+1,  
 26+25+20+16+5+1P+1, 26+25+20+16+6+1P+1, 26+25+20+16+ 8+1P+1, 26+25+20+16+10+1P+1,  
 26+25+20+16+10+2+1P+1,26+25+20+16+10+3+ 1P+1,26+25+20+16+10+4+1P+1,26+25+20+16+10+5+1P+1,  
 26+25+20+16+10+6+ 1P+1, 26+25+20+16+13+1P+1, 26+25+20+16+13+5+1P+1, 26+25+20+16+13+6+1P+1,  
 26+25+20+16+13+10+1 P+1, 26+25+20+16+13+10+2+1P+1, 26+25+20+16+13+10+3+ 1P+1,  
 40 26+25+20+16+13+10+4+1 P+1, 26+25+20+16+13+10+5+1 P+1, 26+25+20+16+13+10+6+1 P+1,  
 26+25+20+16+15+1P+1, 26+25+20+16+15+5+1P+1, 26+25+20+16+15+6+1P+1, 26+25+20+16+15+10+1P+1,  
 26+25+20+16+15+10+2+1 P+1, 26+25+20+16+15+10+3+1 P+1, 26+25+20+16+15+10+4+1 P+1,  
 26+25+20+16+15+10+5+ 1P+1, 26+25+20+16+15+10+6+1P+1, 26+25+20+17+1P+1, 26+25+20+17+5+1P+1,  
 26+25+20+17+6+1P+1, 26+25+20+17+8+1P+1, 26+25+20+17+10+1 P+1, 26+25+20+17+ 10+2+1P+1,  
 45 26+25+20+17+10+3+1P+1,26+25+20+17+10+4+1P+1,26+25+20+17+10+ 5+1P+1,26+25+20+17+10+6+1P+1,  
 26+25+20+17+13+1P+1, 26+25+20+17+13+5+ 1P+1, 26+25+20+17+13+6+1P+1, 26+25+20+17+13+10+1P+1,  
 26+25+20+17+13+ 10+2+1P+1, 26+25+20+17+13+10+3+1P+1, 26+25+20+17+13+10+4+1 P+1,  
 26+25+20+17+13+10+5+1 P+1, 26+25+20+17+13+10+6+1 P+1, 26+25+20+17+15+1 P+1,  
 26+25+20+17+15+5+1 P+1, 26+25+20+17+15+6+1 P+1, 26+25+20+17+15+10+1 P+1,  
 50 26+25+20+17+15+10+2+1P+1, 26+25+20+17+15+10+3+1P+1, 26+25+20+17+15+10+4+ 1P+1,  
 26+25+20+17+15+10+5+1P+1, 26+25+20+17+15+10+6+1P+1, 28+1P+1, 28+8+1P+1, 28+9+1P+1, 29+1P+1,  
 30+1, 31+30+1, 32+30+1, 32+31+30+1, 33+30+1, 33+31+30+1, 33+32+30+1, 33+32+31+30+1, 34+30+1,  
 34+31+30+1, 34+32+30+1, 34+32+31+30+1, 34+33+30+1, 34+33+31+30+1, 34+33+32+30+1,  
 34+33+32+31+30+1, 35+1, 36+35+1, 37+35+1, 37+36+35+1, 38+35+1, 38+36+35+1, 38+37+35+1,  
 55 38+37+36+35+1, 39+1, 39+10+1, 39+12+1, 39+12+10+1, 39+13+1, 39+13+10+1, 39+14+1, 39+14+10+1,  
 39+15+1, 39+15+10+1, 39+16+1, 39+16+10+1, 39+16+12+1, 39+16+12+10+1, 39+16+13+1, 39+16+13+10+1,  
 39+16+14+1, 39+16+14+10+1, 39+16+15+1, 39+16+15+10+1, 39+17+1, 39+17+10+1, 39+17+12+1,  
 39+17+12+10+1, 39+17+13+1, 39+17+13+10+1, 39+17+14+1, 39+17+14+10+1, 39+17+15+1, 39+17+15+10+1,  
 39+25+1, 39+25+10+1, 39+25+12+1, 39+25+12+10+1, 39+25+13+1, 39+25+13+10+1, 39+25+14+1,  
 60 39+25+14+10+1, 39+25+15+1, 39+25+15+10+1, 39+25+16+1, 39+25+16+10+1, 39+25+16+12+1,  
 39+25+16+12+10+1, 39+25+16+13+1, 39+25+16+13+10+1, 39+25+16+14+1, 39+25+16+14+10+1,  
 39+25+16+15+1, 39+25+ 16+15+10+1, 39+25+17+1, 39+25+17+10+1, 39+25+17+12+1, 39+25+17+12+10+1,  
 39+25+17+13+1, 39+25+17+13+10+1, 39+25+17+14+1, 39+25+17+14+10+1, 39+25+17+15+1,  
 39+25+17+15+10+1, 39+26+1, 39+26+25+1, 39+26+25+10+1, 39+26+25+12+1, 39+26+25+12+10+1,  
 65 39+26+25+13+1, 39+26+25+13+10+1, 39+26+25+14+1, 39+26+25+14+10+1, 39+26+25+15+1,  
 39+26+25+15+10+1, 39+26+25+16+1, 39+26+25+16+10+1, 39+26+25+16+12+1, 39+26+25+16+12+10+1,

39+26+25+16+13+1, 39+26+25+16+13+10+1, 39+26+25+16+14+1, 39+26+25+16+14+ 10+1,  
 39+26+25+16+15+1, 39+26+25+16+15+10+1, 39+26+25+17+1, 39+26+25+17+ 10+1, 39+26+25+17+12+1,  
 39+26+25+17+12+10+1, 39+26+25+17+13+1, 39+26+25+17+13+10+1, 39+26+25+17+14+1,  
 39+26+25+17+14+10+1, 39+26+25+17+15+1, 39+26+25+17+15+10+1, 40+1, 40+10+1, 40+12+1, 40+12+10+1,  
 5 40+13+1, 40+13+10+1, 40+14+1, 40+14+10+1, 40+15+1, 40+15+10+1, 40+16+1, 40+16+10+1, 40+16+12+1,  
 40+16+12+10+1, 40+16+13+1, 40+16+13+10+1, 40+16+14+1, 40+16+14+10+1, 40+16+15+1, 40+16+15+10+1,  
 40+17+1, 40+17+10+1, 40+17+12+1, 40+17+12+10+1, 40+17+13+1, 40+17+13+10+1, 40+17+14+1,  
 40+17+14+10+1, 40+17+15+1, 40+17+15+10+1, 40+25+1, 40+25+10+1, 40+25+12+1, 40+25+12+10+1,  
 40+25+13+1, 40+25+13+10+1, 40+25+14+1, 40+25+14+10+1, 40+25+15+1, 40+25+15+10+1, 40+25+16+1,  
 10 40+25+16+10+1, 40+25+16+12+1, 40+25+16+12+10+1, 40+25+16+13+1, 40+25+16+13+10+1,  
 40+25+16+14+1, 40+25+16+14+10+1, 40+25+16+15+1, 40+25+16+15+10+1, 40+25+17+1, 40+25+17+10+1,  
 40+25+17+12+1, 40+25+17+12+10+1, 40+25+17+13+1, 40+25+17+13+10+1, 40+25+17+14+1,  
 40+25+17+14+10+1, 40+25+17+15+1, 40+25+17+15+10+1, 40+26+1, 40+26+25+1, 40+26+25+10+1,  
 15 40+26+25+12+1, 40+26+25+12+10+1, 40+26+25+13+1, 40+26+25+13+10+1, 40+26+25+14+10+1,  
 40+26+25+14+10+1, 40+26+25+15+1, 40+26+25+15+10+1, 40+26+25+16+1, 40+26+25+16+10+1,  
 40+26+25+16+12+1, 40+26+25+16+12+10+1, 40+26+25+16+13+1, 40+26+25+16+13+10+1,  
 40+26+25+16+14+1, 40+26+25+16+14+10+1, 40+26+25+16+ 15+1, 40+26+25+16+15+10+1, 40+26+25+17+1,  
 40+26+25+17+10+1, 40+26+25+17+ 12+1, 40+26+25+17+12+10+1, 40+26+25+17+13+1,  
 20 40+26+25+17+13+10+1, 40+26+25+17+14+1, 40+26+25+17+14+10+1, 40+26+25+17+15+1, 40+26+25+17+15+  
 10+1, 41+1, 41+39+1, 41+39+10+1, 41+39+12+1, 41+39+12+10+1, 41+39+13+1, 41+39+13+10+1,  
 41+39+14+1, 41+39+14+10+1, 41+39+15+1, 41+39+15+10+1, 41+39+16+1, 41+39+16+10+1, 41+39+16+12+1,  
 41+39+16+12+10+1, 41+39+16+13+1, 41+39+16+13+10+1, 41+39+16+14+1, 41+39+16+14+10+1,  
 41+39+16+15+1, 41+39+ 16+15+10+1, 41+39+17+1, 41+39+17+10+1, 41+39+17+12+1, 41+39+17+12+10+1,  
 25 41+39+17+13+1, 41+39+17+13+10+1, 41+39+17+14+1, 41+39+17+14+10+1, 41+39+17+15+1,  
 41+39+17+15+10+1, 41+39+25+1, 41+39+25+10+1, 41+39+25+12+1, 41+39+25+12+10+1, 41+39+25+13+1,  
 41+39+25+13+10+1, 41+39+25+14+1, 41+39+25+14+10+1, 41+39+25+15+1, 41+39+25+15+10+1,  
 41+39+25+16+1, 41+39+25+16+10+1, 41+39+25+16+12+1, 41+39+25+16+12+10+1, 41+39+25+16+13+1,  
 41+39+25+16+13+10+1, 41+39+25+16+14+1, 41+39+25+16+14+10+1, 41+39+25+ 16+15+1,  
 30 41+39+25+16+15+10+1, 41+39+25+17+1, 41+39+25+17+10+1, 41+39+25+ 17+12+1, 41+39+25+17+12+10+1,  
 41+39+25+17+13+1, 41+39+25+17+13+10+1, 41+39+25+17+14+1, 41+39+25+17+14+10+1,  
 41+39+25+17+15+1, 41+39+25+17+ 15+10+1, 41+40+1, 41+40+10+1, 41+40+12+1, 41+40+12+10+1,  
 41+40+13+1, 41+40+13+10+1, 41+40+14+1, 41+40+14+10+1, 41+40+15+1, 41+40+15+10+1, 41+40+16+1,  
 41+40+16+10+1, 41+40+16+12+1, 41+40+16+12+10+1, 41+40+16+13+1, 41+40+16+13+10+1,  
 35 41+40+16+14+1, 41+40+16+14+10+1, 41+40+16+15+1, 41+40+16+15+10+1, 41+40+17+1, 41+40+17+10+1,  
 41+40+17+12+1, 41+40+17+12+10+1, 41+40+17+13+1, 41+40+17+13+10+1, 41+40+17+14+1,  
 41+40+17+14+10+1, 41+40+17+15+1, 41+40+17+15+10+1, 41+40+25+1, 41+40+25+10+1, 41+40+25+12+1,  
 41+40+25+12+10+1, 41+40+25+13+1, 41+40+25+13+10+1, 41+40+25+14+1, 41+40+25+14+10+1,  
 41+40+25+15+1, 41+40+25+15+10+1, 41+40+25+16+1, 41+40+25+16+10+1, 41+40+25+16+12+1,  
 41+40+25+16+12+10+1, 41+40+25+16+13+1, 41+40+25+16+13+10+1, 41+40+25+16+ 14+1,  
 40 41+40+25+16+14+10+1, 41+40+25+16+15+1, 41+40+25+16+15+10+1, 41+40+ 25+17+1, 41+40+25+17+10+1,  
 41+40+25+17+12+1, 41+40+25+17+12+10+1, 41+40+ 25+17+13+1, 41+40+25+17+13+10+1,  
 41+40+25+17+14+1, 41+40+25+17+14+10+1, 41+40+25+17+15+1, 41+40+25+17+15+10+1 y 42+1;

en los que la lista anterior no debe considerarse como una limitación con respecto a formas de realización  
 adicionales que también son posibles sobre la base de las dependencias de las formas de realización 1) a 42) como  
 45 se ha desvelado anteriormente en el presente documento y que también se encuentran previstas. En la lista anterior,  
 los números se refieren a las formas de realización de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en  
 el presente documento, mientras que "+" indica la dependencia respecto de otra forma de realización. Las diferentes  
 formas de realización individualizadas se separan con comas. En otras palabras, "10+2+1P+1", por ejemplo, se  
 50 refiere a una forma de realización 10) que depende de la forma de realización 2) que depende de la forma de  
 realización 1P) que depende de la forma de realización 1), es decir, la forma de realización "10+2+1P+1"  
 corresponde a la forma de realización 1) limitada adicionalmente por las características de las formas de realización  
 1P), 2) y 10).

La presente invención también incluyen compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados, en especial  
 55 compuestos de fórmula (I) marcados con  $^2\text{H}$  (deuterio), compuestos que son idénticos a los compuestos de fórmula  
 (I), excepto que uno o varios átomos han sido reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico pero  
 una masa atómica diferente de la masa atómica generalmente hallada en la naturaleza. Los compuestos de fórmula  
 (I) isotópicamente marcados, en especial compuestos de fórmula (I) marcados con  $^2\text{H}$  (deuterio), y las sales de los  
 mismos, están dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno por el isótopo más pesado  
 60  $^2\text{H}$  (deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, lo cual da como resultado, por ejemplo, una mayor  
 vida media *in vivo* o menos requisitos de dosificación, o puede llevar a una reducción de la inhibición de enzimas del  
 citocromo P450, lo que causa, por ejemplo, un mejor perfil de seguridad. En una forma de realización de la  
 invención, los compuestos de fórmula (I) no están marcados isotópicamente, o están marcados con solo uno o varios  
 átomos de deuterio. En una subforma de realización, los compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente  
 marcados en absoluto. Los compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados pueden prepararse por analogía

con los procedimientos descritos a continuación en la presente, pero usando la variación isotópica apropiada de los reactivos o materiales de partida apropiados.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácidos y/o bases no tóxicas, inorgánicas u orgánicas, que se pueden hallar, por ejemplo, en "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

Cuando se usa la forma plural para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, también se incluye un compuesto, sal o similar en forma individual.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1) a 42), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para usar como medicamentos. En particular, los compuestos de fórmula (I) modulan el receptor P2X<sub>7</sub>, es decir, actúan como antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub>, y son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con la activación del receptor P2X<sub>7</sub>, tales como dolor; enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias; enfermedades óseas y articulares; enfermedades obstructivas de las vías aéreas; enfermedades cardiovasculares; enfermedades oculares; enfermedades dérmicas; enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal; enfermedades genitourinarias; cáncer; otros trastornos autoinmunes y alérgicos; y otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico.

En particular, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 42), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento del dolor. El dolor se refiere a dolor agudo; dolor crónico; dolor asociado con torceduras y esguinces; dolor articular crónico; dolor asociado con fiebre reumática; dolor musculoesquelético; dolor de espalda baja y cuello; dolor inflamatorio; dolor neuropático; dolor visceral; dolor asociado con influenza u otras infecciones virales; dolor asociado con cáncer e invasión tumoral; dolor articular y óseo; dolor facial atípico; dolor asociado con migraña, dolor de muelas y dismenorrea; cefalea incluida cefalea por tensión y cefalea en racimos; dolor asociado con isquemia de miocardio; dolor asociado con trastornos intestinales funcionales; dolor mantenido simpáticamente; miositis; dolor asociado con quimioterapia para el cáncer; y dolor post-quirúrgico.

El dolor neuropático incluye en especial neuropatía diabética, ciática, dolor de espalda baja no específico, neuralgia trigeminal, dolor por esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia post-herpética y dolor resultante de traumatismo físico, amputación, síndrome de extremidad fantasma, cirugía espinal, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Asimismo, las afecciones de dolor neuropático incluyen dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas, tales como "hormigueos" (parestias y disestesias), mayor sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa luego de la estimulación inocua (alodinia dinámica, estática, térmica o al frío), mayor sensibilidad a los estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío, mecánica), sensación de dolor continuo tras la eliminación de la estimulación (hiperpatía), o ausencia o déficit en las vías sensoriales selectivas (hipoalgesia).

Las afecciones de dolor articular crónico incluyen en especial artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis reumatoidea, artritis gotosa y artritis juvenil.

El dolor asociado con trastornos intestinales funcionales incluye en especial dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardíaco y síndrome de intestino irritable.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 42), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias. Las enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias incluyen enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de demencia, incluidos, entre otros, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) y la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (nvCJD); esclerosis lateral amiotrófica, amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis y vasculitis cerebral; arteritis temporal; miastenia grave; enfermedad de Huntington; demencia de cuerpos de Lewy; y enfermedad de Parkinson.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 42), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades óseas y articulares. Las enfermedades óseas y articulares incluyen artritis tales como artritis reumatoidea, osteoartritis, gota o artropatía por cristales; degeneración de discos intervertebrales; degeneración de articulación temporomandibular; enfermedades de remodelación ósea tales como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis; policondritis; escleroderma; trastorno de tejido conectivo mixto; espondiloartropatías; enfermedades periodontales tales como periodontitis; artritis asociadas con o que incluyen osteoartritis/osteoartrosis, tanto primarias como secundarias respecto de, por ejemplo, displasia de cadera congénita; espondilitis cervical y lumbar; enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas que incluyen espondilitis anquilosante, artritis soriásica, artritis reactivas y espondiloartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infección y trastornos óseos tales como tuberculosis, incluyendo enfermedad de Potts y síndrome de Poncet; sinovitis inducida por cristales aguda y crónica incluyendo gota úrica, enfermedad de deposición de pirofosfato de calcio, e inflamación tendonal, bursal y sinovial relacionada con apatita de calcio; enfermedad de Behcet; síndrome

- de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y escleroderma limitado; lupus sistémico eritematoso, enfermedad de tejido conectivo mixto y enfermedad de tejido conectivo no diferenciado; miopatías inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución articular y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica y vasculitis asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas y paraproteínas; fiebre mediterránea familiar, síndrome de Muckle-Wells, y fiebre familiar de Hibernia, enfermedad de Kikuchi; y artalgias, tendonitis y miopatías inducidas por fármacos, que incluyen distrofias y otras miopatías inflamatorias.
- 5
- 10 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 42), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías aéreas. Las enfermedades obstructivas de las vías aéreas incluyen asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca y extrínseca, asma inducida por ejercicio, inducida por fármacos (que incluyen aspirina y AINES) e inducida por polvo, tanto intermitente como persistente, y de todo nivel de gravedad, y otras causas de hiperreactividad de las vías aéreas; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; enfermedad pulmonar del granjero y relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complican la terapia antineoplásica e infecciones crónicas, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones de trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva incluyendo el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretorias de las vías aéreas, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa y rinitis vasomotriz; rinitis alérgica perenne y estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; e infección viral aguda incluyendo resfriado común e infección debido a virus sincitiales respiratorios, influenza, coronavirus (que incluyen SARS) y adenovirus.
- 15
- 20 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 42), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Las enfermedades cardiovasculares incluyen aterosclerosis, que afecta la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis; cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunes que incluyen sarcoide miocárdico; lesiones por reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis y aortitis incluyendo cuadros infecciosos (por ejemplo, sífilíticos); vasculitis; y trastornos de las venas proximales y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo trombosis venosa profunda y complicaciones de venas varicosas.
- 25
- 30 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 42), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos dichos compuestos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades oculares. Las enfermedades oculares incluyen blefaritis; conjuntivitis, que incluye conjuntivitis alérgica perenne y vernal; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmítis que incluye oftalmítis simpática; sarcoidosis; e infecciones de los ojos, que incluye infecciones virales, fúngicas y bacterianas.
- 35
- 40 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 42), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades dérmicas. Las enfermedades dérmicas incluyen soriasis, quemaduras de piel, dermatitis atópica, dermatitis por contacto u otras dermatosis eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoide dérmico, lupus discoide eritematoso, pénfigo, penfigoide, epidermolísis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia aireada, calvicie masculina, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanómico y otras lesiones displásicas; y trastornos inducidos por fármacos que incluyen erupciones con fármacos hijos.
- 45
- 50 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 42), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal. Las enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal incluyen hepatitis, incluyendo hepatitis autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis de hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica; diarrea no inflamatoria; glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo por reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis incluyendo colitis ulcerosa, proctitis, pruritis anal; enfermedad celíaca, enfermedad/ síndrome de intestino irritable y alergias alimenticias que pueden tener efectos en lugares remotos respecto de los intestinos, por ejemplo migraña, rinitis o eczema; rechazo de aloinjerto incluyendo rechazo de aloinjerto agudo y crónico luego de, por ejemplo, el trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea, o después de transfusiones sanguíneas; y enfermedad crónica de injerto versus huésped.
- 55
- 60 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 42), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de

enfermedades genitourinarias. Las enfermedades genitourinarias incluyen nefritis incluyendo nefritis intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, cistitis hemorrágica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; y disfunción eréctil, tanto masculina como femenina.

5 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 42), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento del cáncer. El tratamiento del cáncer incluye el tratamiento de tumores cerebrales, cáncer de próstata, pulmón, mama, ovario, intestino y colon, estómago, páncreas, piel y médula ósea (incluyendo leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma no Hodgkin y Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedades metastásicas y  
10 recurrencias tumorales, y síndromes paraneoplásicos.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 42), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de otros trastornos autoinmunes y alérgicos. Otros trastornos autoinmunes y alérgicos incluyen tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fasciitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE y síndrome antifosfolípidos.  
15

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 42), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico. Otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico incluyen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary y síndromes  
20 paraneoplásicos.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 42), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de trastornos del estado de ánimo, depresión, sueño y ansiedad.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 42), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de traumatismos inducidos por lesiones y lesiones de la médula espinal.  
25

En especial, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 42), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas de uno, varios o todos los siguientes grupos de enfermedades y trastornos:

30 1) Dolor, en el que dolor se refiere a dolor agudo; dolor crónico; dolor asociado con torceduras y esguinces; dolor articular crónico; dolor asociado con fiebre reumática; dolor musculoesquelético; dolor de espalda baja y cuello; dolor inflamatorio; dolor neuropático; dolor visceral; dolor asociado con influenza u otras infecciones virales; dolor asociado con cáncer e invasión tumoral; dolor articular y óseo; dolor facial atípico; dolor asociado con migraña, dolor de muelas y dismenorrea; cefalea incluida cefalea por tensión y cefalea en racimos; dolor asociado con  
35 isquemia de miocardio; dolor asociado con trastornos intestinales funcionales; dolor mantenido simpáticamente; miositis; dolor asociado con quimioterapia para el cáncer; y dolor post-quirúrgico;

El dolor neuropático incluye en especial neuropatía diabética, ciática, dolor de espalda baja no específico, neuralgia trigeminal, dolor por esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal y dolor resultante de traumatismo físico, amputación, síndrome de extremidad fantasma, cirugía espinal, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Asimismo, las afecciones de dolor neuropático incluyen dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas, tales como "hormigueos" (parestesias y disestesias), mayor sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa luego de la estimulación inocua (alodinia dinámica, estática, térmica o al frío), mayor sensibilidad a los estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío, mecánica), sensación de dolor continuo tras la eliminación de la estimulación (hiperpatia), o ausencia o déficit en las vías sensoriales selectivas (hipoalgesia); Las afecciones de dolor articular crónico incluyen en especial artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis reumatoidea, artritis gotosa y artritis juvenil; El dolor asociado con trastornos intestinales funcionales incluye en especial dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardíaco y síndrome de intestino irritable;  
40

2) Enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias tales como enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de demencia, incluidos, entre otros, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) y la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (nvCJD); amiloidosis; esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis y vasculitis cerebral; arteritis temporal; miastenia grave; enfermedad de Huntington; demencia de cuerpos de Lewy; y enfermedad de Parkinson;  
50

3) Enfermedades óseas y articulares tales como artritis tales como artritis reumatoidea, osteoartritis, gota o artropatía por cristales; degeneración de discos intervertebrales; degeneración de articulación temporomandibular; enfermedades de remodelación ósea tales como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis; policondritis; escleroderma; trastorno de tejido conectivo mixto; espondiloartropatías; enfermedades periodontales tales como periodontitis; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y escleroderma limitado; lupus sistémico eritematoso, enfermedad de tejido conectivo mixto y enfermedad de tejido conectivo no diferenciado; miopatías inflamatorias incluyendo  
60

dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución articular y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica y vasculitis asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas y paraproteínas; síndrome de Muckle-Wells, y fiebre familiar de Hibernia, enfermedad de Kikuchi; y artalgias, tendonitis y miopatías inducidas por fármacos;

4) Enfermedades obstructivas de las vías aéreas tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); fibrosis quística; enfisema pulmonar; sarcoidosis; enfermedad pulmonar del granjero y relacionadas; fibrosis pulmonar, incluyendo fibrosis que complica la tuberculosis; y tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretorias de las vías aéreas;

5) Enfermedades cardiovasculares tales como cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunes;

6) Enfermedades oculares tales como trastornos degenerativos o inflamatorios que afectan la retina;

7) Enfermedades dérmicas tales como soriasis, quemaduras de piel, dermatitis atópica, dermatitis por contacto u otras dermatosis eczematosas; y lupus eritematoso discoide;

8) Enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal tales como fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica; enfermedad de Crohn; colitis incluyendo colitis ulcerosa; y enfermedad/síndrome de intestino irritable;

9) Enfermedades genitourinarias tales como nefritis incluyendo nefritis intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; y cistitis incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial); y

10) Otros trastornos autoinmunes y alérgicos tales como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fasciitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE y síndrome antifosfolípidos.

Más preferentemente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 42), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas de uno, varios o todos los siguientes grupos de enfermedades y trastornos:

1) Dolor, en el que dolor se refiere a dolor agudo; dolor crónico; dolor asociado con torceduras y esguinces; dolor articular crónico; dolor asociado con fiebre reumática; dolor musculoesquelético (preferido); dolor de espalda baja y cuello; dolor inflamatorio; dolor neuropático (preferido); dolor visceral; dolor asociado con influenza u otras infecciones virales; dolor asociado con cáncer e invasión tumoral; dolor articular y óseo; dolor facial atípico; dolor asociado con migraña, dolor de muelas y dismenorrea; cefalea incluida cefalea por tensión y cefalea en racimos; dolor asociado con isquemia de miocardio; dolor asociado con trastornos intestinales funcionales; dolor mantenido simpáticamente; miositis; dolor asociado con quimioterapia para el cáncer; y dolor post-quirúrgico;

El dolor neuropático incluye en especial neuropatía diabética, ciática, dolor de espalda baja no específico, neuralgia trigeminal, dolor por esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal y dolor resultante de traumatismo físico, amputación, síndrome de extremidad fantasma, cirugía espinal, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Asimismo, las afecciones de dolor neuropático incluyen dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas, tales como "hormigueos" (parestesias y disestesias), mayor sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa luego de la estimulación inocua (alodinia dinámica, estática, térmica o al frío), mayor sensibilidad a los estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío, mecánica), sensación de dolor continuo tras la eliminación de la estimulación (hiperpatia), o ausencia o déficit en las vías sensoriales selectivas (hipoalgesia);

Las afecciones de dolor articular crónico incluyen en especial artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis reumatoidea, artritis gotosa y artritis juvenil;

El dolor asociado con trastornos intestinales funcionales incluye en especial dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardíaco y síndrome de intestino irritable;

2) Artritis reumatoidea y osteoartritis;

3) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); y

4) Enfermedad de Crohn.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 42) para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades antes mencionadas.

La presente invención además se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables y a composiciones farmacéuticas y formulaciones de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 42).

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 42) (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como agente activo y opcionalmente portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 42), y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral (tales como especialmente la administración oral) o parenteral (que incluyen la aplicación tópica o la inhalación).

La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de manera que resultará familiar para cualquier persona experta en la materia (véase, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición (2005), Parte 5, "Elaboración Farmacéutica" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) combinando los compuestos de fórmula (I) descritos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores adecuados no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, sólidos o líquidos y, si así se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

Cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I), (I<sub>ST1</sub>), (I<sub>HET</sub>) o (I<sub>OH</sub>) en este texto debe entenderse como que se refiere también a las sales (y en especial a las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, según sea apropiado y relevante. Las preferencias indicadas para los compuestos de fórmula (I) por supuesto se aplican *mutatis mutandis* a los compuestos de fórmula (I<sub>ST1</sub>), de fórmula (I<sub>HET</sub>) y de fórmula (I<sub>OH</sub>), así como a las sales y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), de fórmula (I<sub>ST1</sub>), de fórmula (I<sub>HET</sub>) y de fórmula (I<sub>OH</sub>). Lo mismo se aplica a estos compuestos como medicamentos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como principios activos o a los usos de estos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades de acuerdo con esta invención.

A menos que se use respecto de temperaturas, el término "aproximadamente" (o alternativamente "alrededor de") colocado antes de un valor numérico "X" se refiere, en la presente memoria descriptiva, a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X hasta X más 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X hasta X más 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" (o alternativamente "alrededor de") colocado antes de una temperatura "Y" se refiere, en la presente memoria descriptiva, a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C. Además, la expresión "temperatura ambiente", como se usa en la presente, se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

Siempre que se use la palabra "entre" para describir un intervalo numérico, se entenderá que los extremos del intervalo indicado están explícitamente incluidos en el intervalo. Por ejemplo, si un intervalo de temperatura se describe entre 40 °C y 80 °C, esto significa que los extremos 40 °C y 80 °C están incluidos en el intervalo; o si se define una variable como un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el número entero 1, 2, 3 o 4.

Los compuestos de fórmula (I) pueden fabricarse mediante los procedimientos proporcionados a continuación, mediante los procedimientos proporcionados en los Ejemplos o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar en función de los reactivos o disolventes particulares usados, pero tales condiciones pueden determinarse por una persona experta en la materia a través de procedimientos de optimización de rutina.

Si no se indica lo contrario, los grupos genéricos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $n$  son como se definen para la fórmula (I). Otras abreviaturas usadas se definen en la sección experimental.

En algunos casos, los grupos genéricos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $n$  pueden ser incompatibles con las formaciones ilustradas en los esquemas a continuación y por lo tanto requerirán del uso de grupos protectores (PG). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). A los fines del presente análisis, se supondrá que dichos grupos protectores se incluyeron según necesidad.

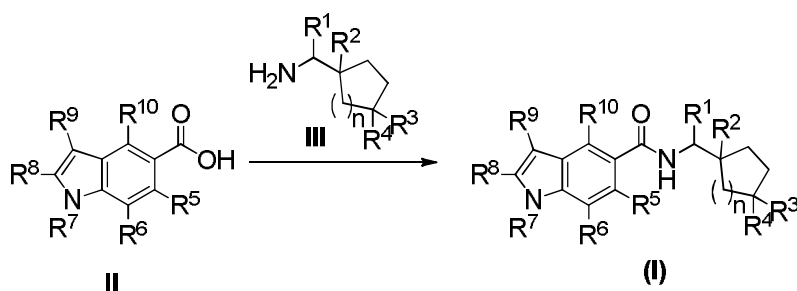
#### Preparación de compuestos de fórmula (I):

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse (Esquema 1) por reacción de ácidos carboxílicos de fórmula II con aminas de fórmula III usando reactivos de acoplamiento de amida estándar, tales como TBTU, EDC.HCl/HOBt, HATU o PyBOP, en presencia de una base adecuada, tal como DIPEA o Et<sub>3</sub>N, y en un disolvente adecuado, tal como DCM, THF o DMF, preferentemente a temperaturas entre TA y 45 °C.

Los compuestos de fórmula (I), en la que  $R^6$  representa -CH(OH)Me, pueden prepararse por reducción de compuestos de fórmula (I), en la que  $R^6$  representa acetilo, usando un reactivo reductor adecuado, tal como NaBH<sub>4</sub>, en un disolvente adecuado, tal como MeOH, a temperaturas alrededor de TA. Otros alcoholes primarios o secundarios pueden prepararse de manera análoga.

Los compuestos de fórmula (I), en la que  $R^6$  representa -C(OH)Me<sub>2</sub>, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I), en la que  $R^6$  representa acetilo, por adición de una solución de haluro de metilmagnesio en presencia de un disolvente adecuado, tal como THF, a temperaturas entre -10 °C y TA. Otros alcoholes terciarios pueden prepararse de manera análoga.

Los compuestos de fórmula (I), en la que  $R^6$  representa hidroxi-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I), en la que  $R^6$  representa *terc*-butiloxi-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) por tratamiento con un ácido adecuado, tal como TFA, en un disolvente adecuado, tal como DCM, a temperaturas alrededor de TA.

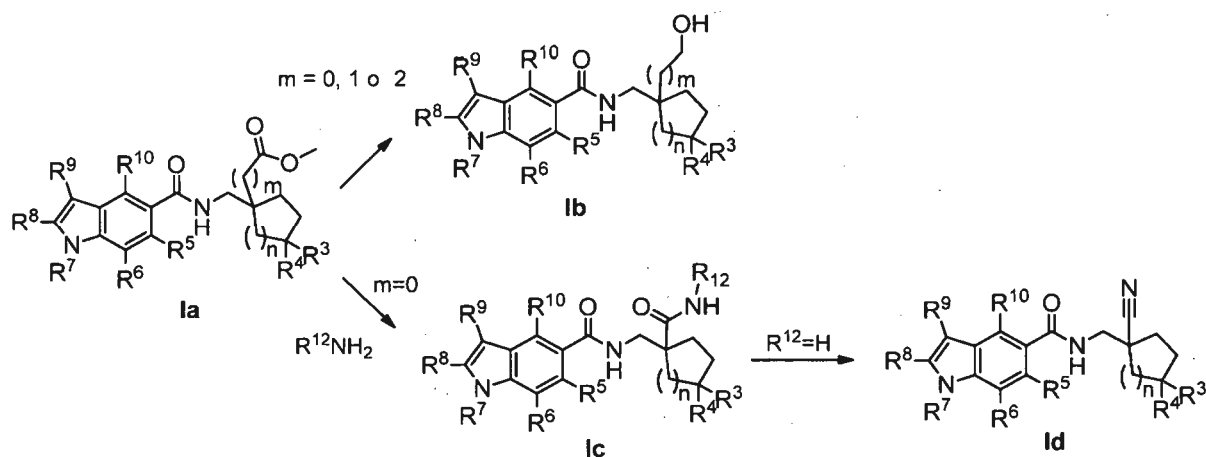


**Esquema 1: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)**

Los compuestos de fórmula Ia, en la que m representa 0, 1 o 2 (Esquema 2), pueden prepararse como se describe en el Esquema 1.

- 5 Los derivados de alcohol de fórmula Ib, en la que m representa 0, 1 o 2 y R<sup>9</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno (Esquema 2) pueden prepararse por reducción de ésteres metílicos de fórmula Ia, en la que m representa 0, 1 o 2, y R<sup>9</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno, usando un reactivo reductor adecuado, tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio o hidruro de diisobutilaluminio, en un disolvente adecuado, tal como THF, a temperaturas entre 0 °C y TA.
- 10 Las amidas de fórmula Ic, en la que R<sup>12</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (Esquema 2), pueden prepararse siguiendo un procedimiento de dos pasos: (i) hidrólisis de ésteres metílicos de fórmula Ia, en la que m representa 0, por tratamiento con una base adecuada, tal como LiOH, NaOH o KOH, en presencia de agua y un disolvente orgánico adecuado, tal como MeOH, EtOH o THF, a temperaturas alrededor de TA, y (ii) acoplar el ácido obtenido con aminas de fórmula R<sup>12</sup>NH<sub>2</sub> usando condiciones de acoplamiento de amida tales como aquellas descritas previamente para la síntesis de compuestos de fórmula (I).
- 15

Los nitrilos de fórmula Id (Esquema 2) pueden prepararse por deshidratación de amidas primarias de fórmula Ic, en la que R<sup>12</sup> representa hidrógeno, usando un reactivo de deshidratación adecuado, tal como reactivo de Burgess, en un disolvente adecuado, tal como DCM, a temperaturas entre TA y 50 °C.



20 **Esquema 2: Síntesis de compuestos de fórmula Ib, Ic y Id**

Los compuestos de fórmula Ie (Esquema 3) pueden prepararse como se describe en el Esquema 1.

Los compuestos de fórmula If (Esquema 3) pueden prepararse por escisión del grupo protector Boc en compuestos de fórmula Ie por tratamiento con un ácido adecuado, tal como HCl o TFA, en presencia de un disolvente adecuado, tal como dioxano, EtOAc o DCM, a temperaturas alrededor de TA.

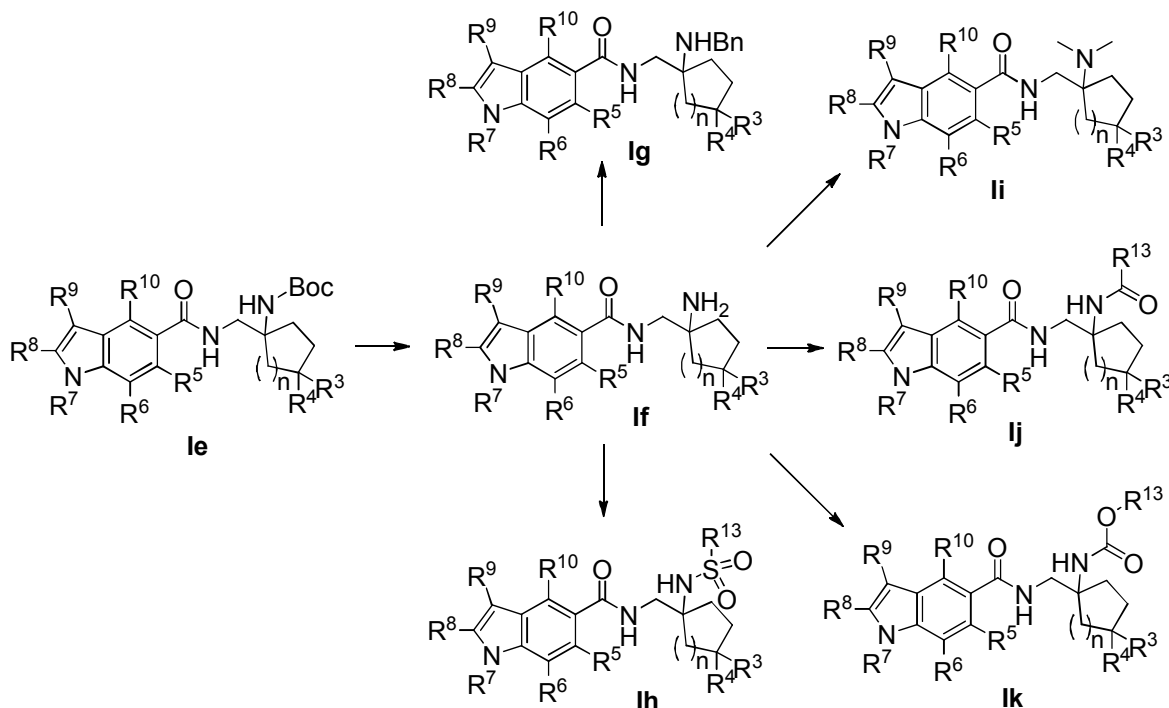
- 25 Los compuestos de fórmula Ig (o Ii, respectivamente) (Esquema 3) pueden prepararse por alquilación reductiva de aminas de fórmula If con benzaldehído (o un exceso de formaldehído, respectivamente) en presencia de un agente reductor adecuado, tal como NaBH(OAc)<sub>3</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN o NaBH<sub>4</sub>, y llevando a cabo la reacción en un disolvente adecuado, tal como dicloroetano o una mezcla de disolventes, tal como DCM/MeOH/AcOH, a temperaturas alrededor de TA.
- 30 Los compuestos de fórmula Ij, en la que R<sup>13</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (Esquema 3), pueden prepararse por acilación de aminas de fórmula If por tratamiento con un cloruro de ácido adecuado de fórmula R<sup>13</sup>COCl o un



anhídrido de ácido de fórmula  $(R^{13}CO)_2O$ , en presencia de una base adecuada, tal como  $Et_3N$  o DIPEA, y en un disolvente adecuado, tal como DCM o THF, a temperaturas entre  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y  $50\text{ }^\circ\text{C}$ .

Los compuestos de fórmula **lk**, en la que  $R^{13}$  representa alquilo ( $C_2-C_4$ ) (Esquema 3), pueden prepararse por alcoxycarbonilación de aminas de fórmula **lf** por tratamiento con un cloroformiato de alquilo adecuado de fórmula  $R^{13}OCOCl$ , en presencia de una base adecuada, tal como  $Et_3N$  o DIPEA, y en un disolvente adecuado, tal como DCM o THF, a temperaturas entre  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y  $50\text{ }^\circ\text{C}$ .

Los compuestos de fórmula **lh**, en la que  $R^{13}$  representa alquilo ( $C_1-C_4$ ) o alcoxi ( $C_1-C_4$ )-carbonil-alquilo ( $C_1-C_4$ ) (Esquema 3), pueden prepararse por sulfonación de aminas de fórmula **lf** por tratamiento con un cloruro de alquilsulfonilo adecuado de fórmula  $R^{13}SO_2Cl$ , en presencia de una base adecuada, tal como  $Et_3N$  o DIPEA, y en un disolvente adecuado, tal como DCM o THF, a temperaturas entre  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y  $50\text{ }^\circ\text{C}$ . Los compuestos de fórmula **lh**, en la que  $R^{13}$  representa hidroxi-alquilo ( $C_1-C_4$ ), pueden prepararse por reducción de compuestos de fórmula **lh**, en la que  $R^{13}$  representa alcoxi ( $C_1-C_4$ )-carbonil-alquilo ( $C_1-C_4$ ) usando condiciones tales como aquellas descritas previamente para la síntesis de compuestos de fórmula **lb** a partir de compuestos de fórmula **la**.



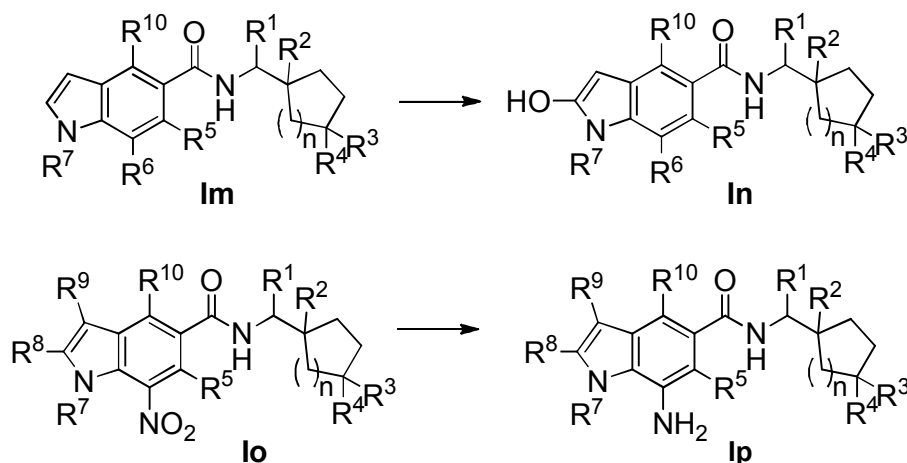
15

### **Esquema 3: Síntesis de compuestos de fórmula lf a lk**

20

Los compuestos de fórmula **lm** y **lo** (Esquema 4) pueden prepararse como se describe en el Esquema 1. Los oxindoles de fórmula **ln** (Esquema 4) pueden prepararse por oxidación de derivados de indol de fórmula **lm** con, por ejemplo, tribromuro de piridinio en un disolvente adecuado, tal como *tert*-butanol, a temperaturas alrededor de TA, y posterior reducción de los derivados de intermedios de isatina con, por ejemplo, polvo de cinc en un disolvente adecuado, tal como ácido acético, a temperaturas alrededor de TA.

Los compuestos de fórmula **lp** (Esquema 4) pueden prepararse por reducción de derivados nitro de fórmula **lo** con, por ejemplo, dihidrato de cloruro de estaño (II) en un disolvente adecuado, tal como HCl acuoso, a temperaturas entre  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y TA.



**Esquema 4: Síntesis de compuestos de fórmula In y Ip**

Los ácidos indol-carboxílicos de fórmula IIa pueden prepararse de acuerdo con las vías de síntesis proporcionadas en el Esquema 5.

5 El regioisómero de fórmula XII, en la que Y representa metoxicarbonilo o ciano, junto con las distintas cantidades de regioisómero XI (Esquema 5), pueden prepararse por yodación de anilinas de fórmula XIV, en la que Y representa metoxicarbonilo o ciano, usando 1,05 equivalentes de un reactivo de yodación adecuado, tal como yodo, en presencia de un catalizador, tal como sulfato de plata, y en un disolvente adecuado, tal como EtOH, a temperaturas alrededor de TA. La separación de ambos regioisómeros puede lograrse por cromatografía en columna.

10 Los compuestos de fórmula IX, en la que R<sup>6</sup> representa hidrógeno e Y representa metoxicarbonilo o ciano (Esquema 5), pueden prepararse por acoplamiento cruzado tipo Sonogashira de yoduros de fórmula XI, en la que Y representa metoxicarbonilo o ciano, con trimetilsililacetileno en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), en presencia de un catalizador de cobre adecuado, tal como yoduro de cobre, en presencia de un ligando, tal como trifenilfosfina, en presencia de una base adecuada, tal como Et<sub>3</sub>N, y calentando en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a temperaturas entre 50 °C y 100 °C.

15 Alternativamente, los compuestos de fórmula IX, en la que R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, nitro, cloro o flúor, e Y representa metoxicarbonilo o ciano (Esquema 5), pueden prepararse a partir de yoduros de fórmula VII, en la que R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), nitro, cloro o flúor, e Y representa metoxicarbonilo o ciano, usando condiciones de acoplamiento cruzado tipo Sonogashira, tales como aquellas descritas anteriormente. Los compuestos de fórmula VII, en la que R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), nitro, cloro o flúor, e Y representa metoxicarbonilo o ciano (Esquema 5), pueden prepararse por yodación de anilinas de fórmula VIII, en la que R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), nitro, cloro o flúor, e Y representa metoxicarbonilo o ciano, siguiendo condiciones de yodación estándar, tales como aquellas descritas previamente para la síntesis de compuestos de fórmula XI y XII. Los compuestos de fórmula VIII, en la que R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) e Y representa metoxicarbonilo o ciano (Esquema 5), pueden prepararse por acoplamiento cruzado tipo Negishi de yoduros de fórmula XII, en la que Y representa metoxicarbonilo o ciano, con reactivos de organocinc del tipo R<sup>6</sup>ZnX, en el que R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y X representa cloro, bromo o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM, y calentando en un disolvente adecuado, tal como dioxano, a temperaturas entre 50 °C y 100 °C. Alternativamente, los compuestos de fórmula VIII, en la que R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) e Y representa metoxicarbonilo o ciano (Esquema 5), pueden prepararse por acoplamiento cruzado tipo Suzuki de yoduros de fórmula XII, en la que Y representa metoxicarbonilo o ciano, con reactivos de ácido borónico del tipo R<sup>6</sup>B(OH)<sub>2</sub>, en la que R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), y una base, tal como K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, y calentando en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de tolueno/agua 20/1, a temperaturas alrededor de 110 °C. Alternativamente, los compuestos de fórmula VIII, en la que R<sup>6</sup> representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) e Y representa metoxicarbonilo (Esquema 5), pueden prepararse mediante un procedimiento de dos pasos: (i) acoplamiento cruzado tipo Suzuki de yoduros de fórmula XII, en la que Y representa metoxicarbonilo, con reactivos de pinacol éster del ácido alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-vinilborónico o pinacol éster del ácido alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-vinilborónico, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como Pd(OAc)<sub>2</sub>, un ligando adecuado, tal como 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo, y una base, tal como KOH, y calentando en un disolvente adecuado, tal como CH<sub>3</sub>CN, a temperaturas alrededor de 70 °C, y (ii) reducción del doble enlace en condiciones de hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como PtO<sub>2</sub>, y un disolvente adecuado, tal como EtOH, a temperaturas alrededor de TA.

Alternativamente, los compuestos de fórmula VIII, en la que R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) e Y representa metoxicarbonilo o ciano (Esquema 5), pueden prepararse por acoplamiento cruzado tipo Sonogashira de yoduros de fórmula XII, en la que Y representa metoxicarbonilo o ciano con alquilacetileno (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilacetileno (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II), en presencia de un catalizador de cobre adecuado, tal como yoduro de cobre, en presencia de una base adecuada, tal como Et<sub>3</sub>N, y calentando en un disolvente adecuado, tal como THF, a temperaturas entre TA y 80 °C. La posterior reducción del enlace triple puede llevarse a cabo en condiciones de hidrogenación, en presencia de un catalizador adecuado, tal como PtO<sub>2</sub>, y un disolvente adecuado, tal como EtOH, a temperaturas alrededor de TA. Alternativamente, cuando se usa alquilacetileno (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) como reactivo, la posterior hidratación del enlace triple puede llevarse a cabo por tratamiento con un ácido, tal como ácido *p*-toluensulfónico, en presencia de un disolvente adecuado, tal como tolueno, a temperaturas alrededor de 80 °C, lo que conduce a compuestos de fórmula VIII, en la que R<sup>6</sup> representa alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo e Y representa metoxicarbonilo o ciano. Alternativamente, los compuestos de fórmula VII, en la que R<sup>6</sup> representa acetilo o etilo, e Y representa metoxicarbonilo (Esquema 5), pueden prepararse regioselectivamente por acoplamiento cruzado tipo Sonogashira de yoduros de fórmula XL, en la que Y representa metoxicarbonilo con trimetilsililacetileno siguiendo condiciones estándar, tales como las descritas previamente para la síntesis de compuestos de fórmula VIII. La posterior reducción del enlace triple en condiciones de hidrogenación, como las descritas previamente para la síntesis de compuestos de fórmula VIII, proporciona compuestos de fórmula VII, en la que R<sup>6</sup> representa etilo e Y representa metoxicarbonilo. Alternativamente, la posterior hidratación del enlace triple puede llevarse a cabo por tratamiento con un ácido, tal como ácido *p*-toluensulfónico, en presencia de un disolvente adecuado, tal como tolueno, a temperaturas alrededor de 80 °C, lo que lleva a compuestos de fórmula VII, en la que R<sup>6</sup> representa acetilo e Y representa metoxicarbonilo. Los compuestos de fórmula XL, en la que Y representa metoxicarbonilo o ciano, pueden prepararse por bis-yodación de anilinas de fórmula XIV, en la que Y representa metoxicarbonilo o ciano, siguiendo condiciones de yodación estándar, tales como las descritas previamente para la síntesis de compuestos de fórmulas XI y XII, pero usando 2,2 equivalentes de reactivo de yodación.

Los compuestos de fórmula V, en la que Y representa metoxicarbonilo o ciano (Esquema 5), pueden prepararse por protodesililación de compuestos de fórmula IX, en la que donde Y representa metoxicarbonilo o ciano, con una base, tal como carbonato de potasio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como MeOH, a temperaturas alrededor de TA.

Los compuestos de fórmula IV, en la que Y representa metoxicarbonilo o ciano (Esquema 5), pueden prepararse por cicloisomerización catalizada con rodio de anilinas de fórmula V, en la que Y representa metoxicarbonilo o ciano, en presencia de un catalizador de rodio, tal como dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) y un ligando, tal como tris(4-fluorofenil)fosfino, y calentando en un disolvente adecuado, tal como DMF, a temperaturas entre 50 °C y 90 °C.

Alternativamente, los compuestos de fórmula IV, en la que Y representa metoxicarbonilo o ciano, pueden prepararse por cicloisomerización catalizada con cobre de anilinas de fórmula IX, en la que Y representa metoxicarbonilo o ciano, usando un catalizador de cobre adecuado, tal como yoduro de cobre, y calentando en un disolvente adecuado, tal como DMF, a temperaturas entre 50 °C y 100 °C.

Alternativamente, los compuestos de fórmula IV, en la que R<sup>6</sup> representa hidrógeno e Y representa metoxicarbonilo, pueden prepararse por desyodación y desulfuración simultáneas de metilsulfanilindoles de fórmula XIII por tratamiento con un catalizador adecuado, tal como níquel de Raney, en presencia de un disolvente adecuado, tal como EtOH, a temperaturas alrededor de TA. Alternativamente, los compuestos de fórmula IV, en la que R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) e Y representa metoxicarbonilo, pueden prepararse por desulfuración de metilsulfanilindoles de fórmula VI, en la que R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por tratamiento con un catalizador adecuado, tal como níquel de Raney, en presencia de un disolvente adecuado, tal como EtOH, a temperaturas alrededor de TA. Los compuestos de fórmula VI (Esquema 5), en la que R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XIII por acoplamiento cruzado tipo Negishi con R<sup>6</sup>ZnX siguiendo condiciones estándar tales como aquellas descritas previamente para la síntesis de compuestos de fórmula VIII. Los compuestos de fórmula XIII (Esquema 5) pueden prepararse por síntesis de indol de Gassman por tratamiento consecutivo de anilinas de fórmula XII, con (i) un agente de cloración tal como N-clorosuccinimida o hipoclorito de *tert*-butilo, con (ii) un aldehído protegido, tal como metiltioacetaldéhidido dimetilacetal, en presencia, para ambos pasos, de un disolvente adecuado, tal como DCM, a temperaturas entre -50 °C y -78 °C, con (iii) una base, tal como Et<sub>3</sub>N, en presencia de un disolvente adecuado, tal como clorobenceno, a temperaturas entre 80 °C y 120 °C, y finalmente con (iv) un ácido, tal como HCl, en presencia de un disolvente, tal como dioxano o Et<sub>2</sub>O, a temperaturas alrededor de TA.

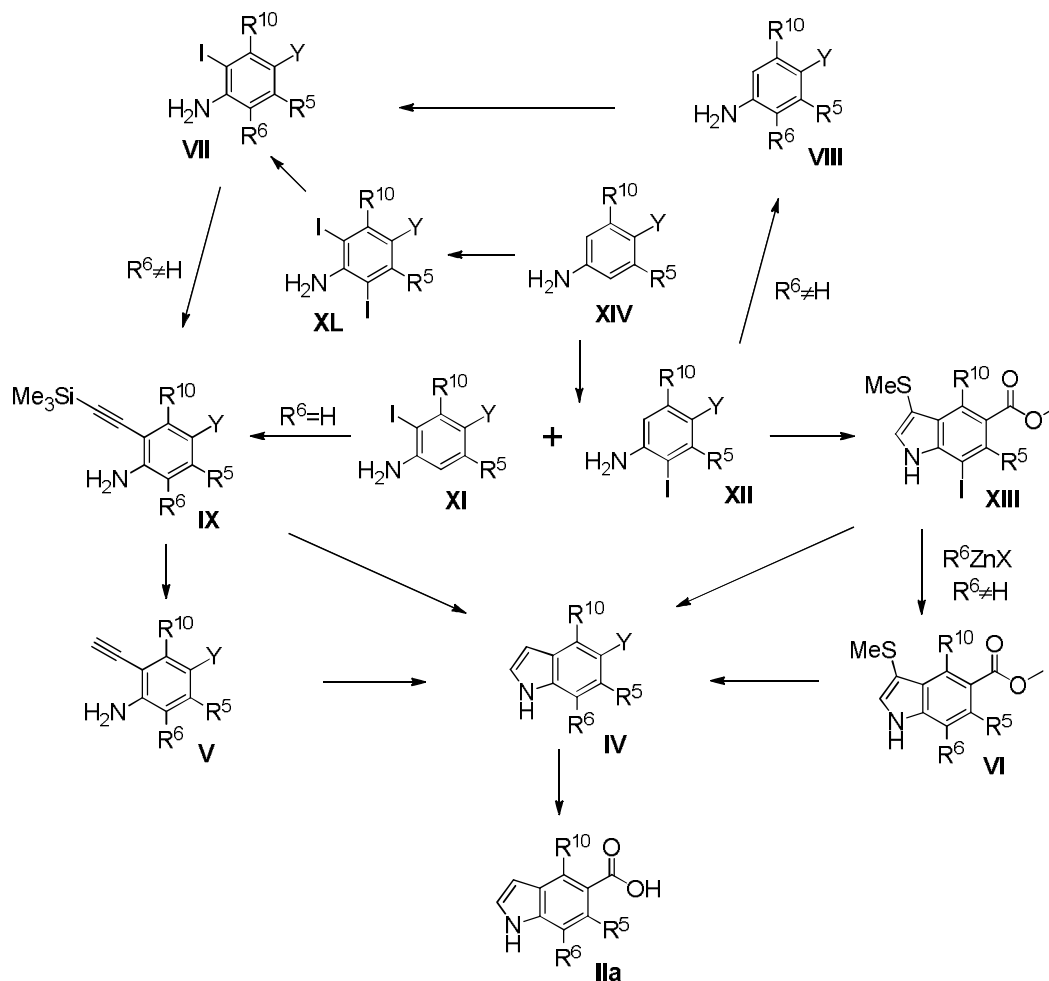
Alternativamente, los compuestos de fórmula IV (Esquema 5), en la que R<sup>5</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), R<sup>10</sup> representa metilo (o etilo, respectivamente) e Y representa metoxicarbonilo o ciano, pueden prepararse por acoplamiento cruzado tipo Suzuki de cloruros de fórmula IV, en la que R<sup>5</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), R<sup>10</sup> representa cloro e Y representa metoxicarbonilo o ciano con trimetilboroxina (o pinacol éster del ácido vinilborónico, respectivamente), en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilidene](3-cloropiridil)paladio (II), en presencia de una base adecuada, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y calentando en un disolvente adecuado, tal como dioxano, a temperaturas

alrededor de 110 °C. Cuando se usa pinacol éster del ácido vinilborónico como reactivo, la posterior reducción del enlace doble se lleva cabo en condiciones de hidrogenación, tales como aquellas descritas anteriormente.

Alternativamente, los compuestos de fórmula IV (Esquema 5), en la que R<sup>6</sup> representa -C(OMe)Me<sub>2</sub> e Y representa metoxicarbonilo o ciano, pueden prepararse a partir de una cetona de fórmula IV, en la que R<sup>6</sup> representa acetilo e Y representa metoxicarbonilo o ciano, mediante un procedimiento de dos pasos: (i) adición de una solución de haluro de metilmagnesio en presencia de un disolvente adecuado, tal como THF, a temperaturas alrededor de TA, y (ii) alquilación con MeI en presencia de una base adecuada, tal como una suspensión de NaH en aceite mineral, y un disolvente adecuado, tal como THF, a temperaturas entre 0 °C y TA. Otros éteres terciarios pueden prepararse por analogía.

Alternativamente, los compuestos de fórmula IV (Esquema 5) en la que R<sup>6</sup> representa hidroxilo (o hidroxilo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), respectivamente) e Y representa ciano, pueden prepararse a partir de éter metílico de fórmula IV, en la que R<sup>6</sup> representa metoxi (o metoxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), respectivamente) e Y representa ciano, por tratamiento con BBr<sub>3</sub> en presencia de un disolvente adecuado, tal como DCM, a temperaturas entre -78 °C y 55 °C. La posible alquilación posterior del fenol de fórmula IV, en la que R<sup>4</sup> representa hidroxilo e Y representa ciano, por tratamiento con haluro de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o haluro de alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) en presencia de una base adecuada, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y un disolvente adecuado, tal como DMF, a temperaturas entre 0 °C y 80 °C proporciona compuestos de fórmula IV, en la que R<sup>6</sup> representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) e Y representa ciano.

Los derivados de ácido carboxílico de fórmula IIa (Esquema 5) pueden prepararse por hidrólisis de ésteres metílicos de fórmula IV, en la que Y representa metoxicarbonilo, por tratamiento estándar con una base adecuada, tal como LiOH, NaOH o KOH, en presencia de agua y un disolvente orgánico adecuado, tal como MeOH, EtOH o THF, a temperaturas entre TA y 60 °C. Alternativamente, los derivados de ácido carboxílico de fórmula IIa (Esquema 5) pueden prepararse por hidrólisis de nitrilos de fórmula IV, en la que Y representa ciano, con una base adecuada, tal como KOH o NaOH, en presencia de agua y opcionalmente un disolvente orgánico adecuado, tal como 2-propanol, a temperaturas alrededor de 150 °C.



**Esquema 5: Síntesis de intermediarios de ácido carboxílico de fórmula II en la que R<sup>8</sup> representa hidrógeno**

Los ácidos indolcarboxílicos de fórmula IIb pueden prepararse de acuerdo con las vías de síntesis proporcionadas en el Esquema 6.

5 Las hidrazinas de fórmula XVII (Esquema 6) pueden prepararse por diazotización de anilinas de fórmula XII, en la que R<sup>10</sup> representa cloro, con, por ejemplo, nitrito de sodio, en un disolvente adecuado, tal como HCl acuoso, a temperaturas alrededor de 0 °C, y posterior reducción de la sal de diazonio con, por ejemplo, dihidrato de cloruro de estaño (II), en un disolvente adecuado, tal como HCl acuoso, a temperaturas entre 0 °C y TA.

Los indoles de fórmula XVIII (Esquema 6) pueden prepararse por reacción de indol de Fisher entre derivados de hidracina de fórmula XVII y cetonas de fórmula R<sup>8</sup>COCH<sub>2</sub>SMe, en la que R<sup>8</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en presencia de un ácido adecuado, tal como HCl, y un disolvente adecuado, tal como EtOH, a temperaturas entre 50 °C y 80 °C.

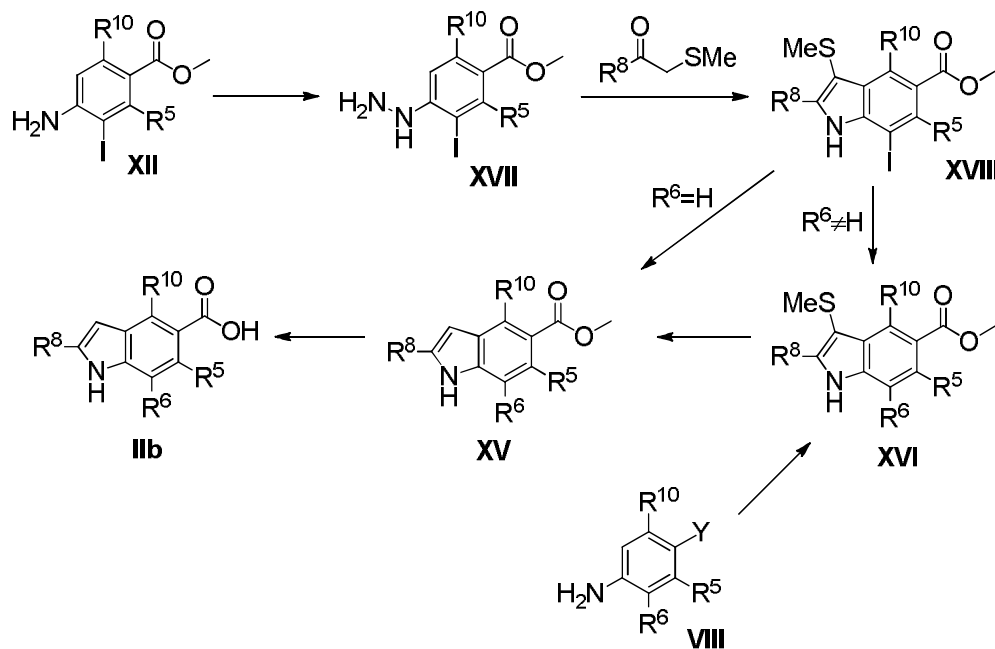
10 Los compuestos de fórmula XVI, en la que R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cloro y R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo (Esquema 6), pueden prepararse a partir de yoduros de fórmula XVIII a través de reacciones de acoplamiento cruzado tipo Negishi, Sonogashira o Suzuki siguiendo condiciones estándar, tales como aquellas descritas previamente para la síntesis de compuestos de fórmula VIII. El posible paso de reducción o hidratación subsiguiente puede llevarse a cabo como se ha descrito previamente para la síntesis de compuestos de fórmula VIII.

Alternativamente, los compuestos de fórmula XVI (Esquema 6) pueden prepararse a partir de anilinas de fórmula VIII, en la que Y representa metoxicarbonilo, por una secuencia de dos pasos similar (formación de hidracina y síntesis de indol de Fisher) usando condiciones similares a aquellas descritas previamente para la síntesis de compuestos de fórmula XVIII a partir de compuestos de fórmula XII.

20 Los compuestos de fórmula XV, en la que R<sup>6</sup> representa flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) (Esquema 6), pueden prepararse por desulfuración de compuestos de fórmula XVI siguiendo condiciones tales como aquellas descritas previamente para la síntesis de compuestos de fórmula IV a partir de compuestos de fórmula VI.

25 Alternativamente, los compuestos de fórmula XV, en la que R<sup>6</sup> representa hidrógeno, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XVIII por desyodación y desulfuración simultáneas siguiendo condiciones tales como aquellas descritas previamente para la síntesis de compuestos de fórmula IV a partir de compuestos de fórmula XIII.

Los derivados de ácido carboxílico de fórmula IIb, en la que R<sup>8</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (Esquema 6) pueden prepararse por hidrólisis de ésteres metílicos de fórmula XV siguiendo condiciones tales como aquellas descritas previamente para la síntesis de compuestos de fórmula IIa.



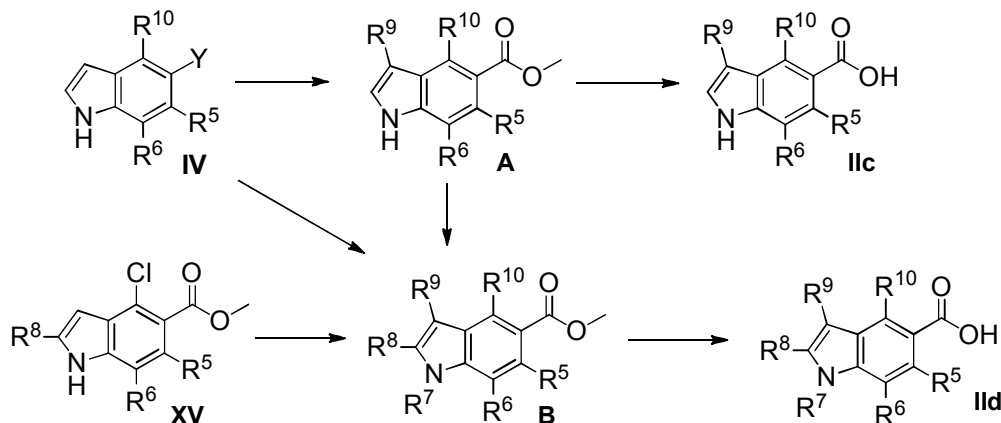
30

**Esquema 6: Síntesis de intermediarios de ácido carboxílico de fórmula II en la que R<sup>8</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)**

35 Los ácidos indolcarboxílicos de fórmula IIc, en la que R<sup>9</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), formilo o halógeno (Esquema 7), pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la introducción de sustituyentes en la posición 3 de los indoles. Las vías de síntesis representativas se muestran a continuación y se describen en el

## Esquema 7.

- Los derivados de indol de fórmula A, en la que R<sup>9</sup> representa formilo (Esquema 7), pueden prepararse a partir de derivados indol de fórmula IV, en la que Y representa metoxycarbonilo, por reacción de Vilsmeier-Haack con oxiclорuro de fósforo y DMF a temperaturas entre 0 °C y 40 °C. Los derivados indol formilados resultantes pueden transformarse en derivados indol de fórmula A, en la que R<sup>9</sup> representa metilo (Esquema 7), siguiendo un procedimiento de dos pasos en un único recipiente: (i) formación de tosíl hidrazona por condensación con hidrazida de *p*-toluensulfonilo en presencia de ácido *p*-toluensulfónico, sulfolano y un disolvente adecuado, tal como DMF, a temperaturas alrededor de 100 °C, y (ii) reducción consecutiva de la tosíl hidrazona resultante con, por ejemplo, borohidruro de sodio a temperaturas alrededor de 100 °C.
- Los derivados indol de fórmula A, en la que R<sup>9</sup> representa cloro (o bromo, respectivamente) (Esquema 7), pueden prepararse por cloración (o bromación, respectivamente) de derivados indol de fórmula IV, en la que Y representa metoxycarbonilo, con un reactivo de halogenación adecuado, tal como NCS (o NBS, respectivamente) en presencia de un disolvente adecuado, tal como DMF o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a temperaturas entre 0 °C y TA.
- Los derivados indol de fórmula A, en la que R<sup>9</sup> representa flúor (Esquema 7), pueden prepararse por fluoración de derivados indol de fórmula IV, en la que Y representa metoxycarbonilo, con un reactivo de fluoración adecuado, tal como triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como MeOH, a temperaturas alrededor de 65 °C.
- Los derivados de ácido carboxílico de fórmula IIc (Esquema 7) pueden prepararse por hidrólisis de ésteres metílicos de fórmula A siguiendo condiciones tales como aquellas descritas previamente para la síntesis de compuestos de fórmula IIa.
- Los derivados indol de fórmula B, en la que R<sup>7</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (Esquema 7), pueden prepararse por alquilación de derivados indol de fórmula IV, XV o A con un reactivo de alquilación adecuado, tal como R<sup>7</sup>Br o R<sup>7</sup>I, en el que R<sup>7</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y una base adecuada, tal como NaH, en presencia de un disolvente adecuado, tal como DMF, a temperaturas entre 0 °C y TA.
- Los derivados de ácido carboxílico de fórmula IIId (Esquema 7) pueden prepararse por hidrólisis de ésteres metílicos de fórmula B siguiendo condiciones tales como aquellas descritas previamente para la síntesis de compuestos de fórmula IIa.



30 **Esquema 7: Síntesis de intermediarios de ácido carboxílico de fórmula IIc, en la que R<sup>9</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), formilo y halógeno, y de intermediarios de fórmula IIId, en la que R<sup>7</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)**

Si no están disponibles en el comercio, los intermediarios de anilina de fórmula XIV, en la que Y representa metoxycarbonilo o ciano, pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. Se describen dos vías de síntesis posibles en el Esquema 8 a continuación, que también ilustra los accesos sintéticos alternativos a los compuestos de fórmula VIII, en la que Y representa metoxycarbonilo o ciano.

Los derivados de ácido carboxílico de fórmula XX, en la que R<sup>5</sup> representa hidrógeno o halógeno, R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno, y R<sup>10</sup> representa flúor, cloro, fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o metoxi (Esquema 8), pueden prepararse por oxidación de derivados de tolueno de fórmula XIX, en la que R<sup>5</sup> representa hidrógeno o halógeno, R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno, y R<sup>10</sup> representa flúor, cloro, fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o metoxi, con un reactivo oxidante adecuado, tal como KMnO<sub>4</sub>, en presencia de agua y un disolvente, tal como piridina, a temperaturas alrededor de 100 °C.

Alternativamente, los derivados de ácido carboxílico de fórmula XX, en la que R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-

5 C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno (Esquema 8), pueden prepararse por hidrólisis de nitrilos de fórmula XXIII, en la que R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno por tratamiento con una base adecuada, tal como KOH o NaOH, en presencia de agua y un disolvente orgánico adecuado, tal como 2-propanol, a  
 10 temperaturas alrededor de 150 °C. Se puede requerir un tratamiento adicional con nitrito de sodio en presencia de agua y un ácido tal como ácido sulfúrico a temperaturas alrededor de 80 °C para la hidrólisis de los intermediarios de la amida primaria. Los nitrilos de fórmula XXIII, en la que R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno (Esquema 8), pueden prepararse por tratamiento de anilinas de fórmula XXII con un reactivo de diazotización adecuado, tal como nitrito de *terc*-butilo, en presencia de un reactivo cianante adecuado, tal como cianuro de cobre (I), en un disolvente adecuado, tal como CH<sub>3</sub>CN, a temperaturas entre 0 °C y 80 °C.

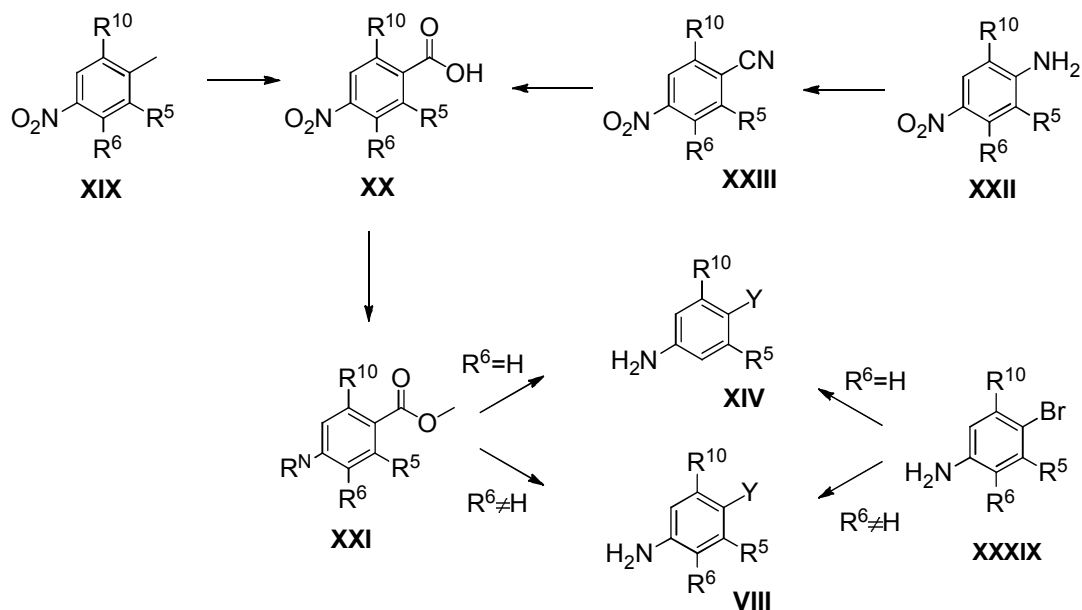
15 Alternativamente, los derivados de ácido carboxílico de fórmula XX, en la que R<sup>6</sup> representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), respectivamente) (Esquema 8), pueden prepararse por sustitución aromática nucleofílica de fluoruros de fórmula XX, en la que R<sup>6</sup> representa flúor, con alcohol(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcohol(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), respectivamente) en presencia de una base, tal como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y un disolvente adecuado, tal como DMF, a temperaturas entre TA y 110 °C.

Los ésteres metílicos de fórmula XXI, en la que R<sup>N</sup> representa nitro (Esquema 8), pueden prepararse por tratamiento de ácidos carboxílicos de fórmula XX con una base adecuada, tal como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y un reactivo alquilante adecuado, tal como MeI, en presencia de un disolvente adecuado, tal como DMF, a temperaturas alrededor de TA.

20 Alternativamente, los compuestos de fórmula XXI, en la que R<sup>N</sup> representa acetilamino, R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor o cloro, R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), flúor o cloro, y R<sup>10</sup> representa metilo o etilo (Esquema 8), pueden prepararse a partir de fenoles de fórmula XXI, en la que R<sup>N</sup> representa acetilamino, R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor o cloro, R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), flúor o cloro, y R<sup>10</sup> representa hidroxilo, siguiendo un procedimiento de dos pasos: (i) formación de triflato por tratamiento con anhídrido trifluorometansulfónico en presencia de una base, tal como Et<sub>3</sub>N, y un disolvente adecuado, tal como DCM, a temperaturas alrededor de TA, y (ii) acoplamiento cruzado tipo Suzuki consecutivo con ácido metil- o etil-  
 25 borónico en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM, y una base, tal como K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, y calentando en un disolvente adecuado, tal como THF, a temperaturas alrededor de 65 °C. Las anilinas de fórmula XIV, en la que Y representa metoxicarbonilo (o VIII en la que R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno e Y representa metoxicarbonilo, respectivamente) (Esquema 8), pueden prepararse por reducción de derivados de nitrobenzono de fórmula XXI, en la que R<sup>N</sup> representa nitro y R<sup>6</sup> representa hidrógeno (o de fórmula XXI, en la que R<sup>N</sup> representa nitro y R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno, respectivamente) con un reactivo reductor adecuado, tal como dihidrato de cloruro de estaño (II), en presencia de un disolvente adecuado, tal como DMF, a temperaturas alrededor de 100 °C, o con cinc en polvo y formiato de amonio en presencia de un disolvente adecuado, tal como MeOH, a temperaturas alrededor de TA.

40 Alternativamente, las anilinas de fórmula XIV, en la que Y representa metoxicarbonilo (o de fórmula VIII, en la que R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno e Y representa metoxicarbonilo, respectivamente) (Esquema 8), pueden prepararse por metanólisis de anilinas acetiladas de fórmula XXI, en la que R<sup>N</sup> representa acetilamino y R<sup>6</sup> representa hidrógeno (o de fórmula XXI, en la que R<sup>N</sup> representa acetilamino y R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno, respectivamente) con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en presencia de MeOH, a temperaturas alrededor de TA. Alternativamente, las anilinas de fórmula XIV, en la que R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor o cloro, e Y representa ciano (o de fórmula VIII, en la que R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), flúor o cloro, R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor o cloro, e Y representa ciano, respectivamente) (Esquema 8), pueden prepararse por cianación catalizada con paladio de bromuros de fórmula XXXIX, en la que R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor o cloro y R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), flúor o cloro, con cianuro de cinc en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, y calentando en un disolvente adecuado, tal como DMF, a temperaturas alrededor de 110 °C.

55 Alternativamente, las anilinas de fórmula XIV, en la que Y representa metoxicarbonilo (o de fórmula VIII, en la que R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno e Y representa metoxicarbonilo, respectivamente) (Esquema 8), pueden prepararse por esterificación de anilinas de fórmula XIV, en la que Y representa hidroxycarbonilo (o de fórmula VIII, en la que R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno e Y representa hidroxycarbonilo, respectivamente) mediante procedimientos estándar como, por ejemplo, el tratamiento con cloruro de acetilo en presencia de MeOH a temperaturas alrededor de 65 °C.



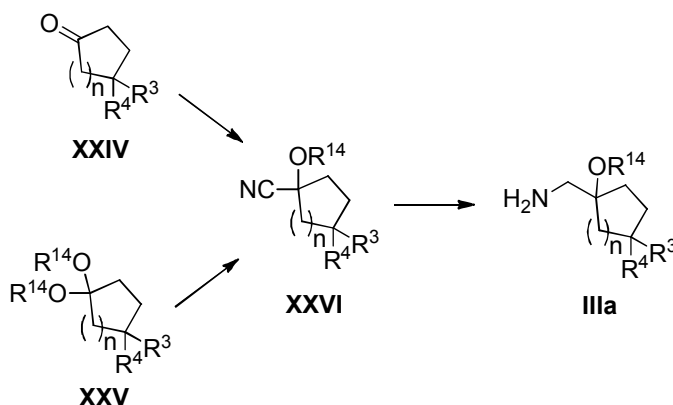
**Esquema 8: Síntesis de precursores de anilina XIV y VIII**

Si no están disponibles en el comercio, las aminas de fórmula IIIa, en la que  $R^{14}$  representa hidrógeno o alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), pueden prepararse siguiendo los procedimientos descritos en el Esquema 9 a continuación.

5 Los compuestos de fórmula XXVI, en la que  $R^{14}$  representa trimetilsililo o hidrógeno (Esquema 9), pueden prepararse por cianosililación de una cetona de fórmula XXIV usando un reactivo de cianación adecuado, tal como trimetilsililcianuro, en presencia de un ácido de Lewis, tal como cloruro de oro (III) o yoduro de cinc, en un disolvente adecuado, tal como DCM, a temperaturas alrededor de TA (Synthesis, 2008, 4, 507-510).

10 Los compuestos de fórmula XXVI, en la que  $R^{14}$  representa alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) (Esquema 9), pueden prepararse por cianación de un etal de fórmula XXV con un reactivo de cianación adecuado, tal como isocianuro de *tert*-butilo, en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como tetracloruro de titanio, en un disolvente adecuado, tal como DCM, a temperaturas entre  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  y TA (Chemistry Lett., 1984, 937-940).

15 Los compuestos de fórmula IIIa, en la que  $R^{14}$  representa hidrógeno o alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) (Esquema 9), pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula XXVI usando un reactivo reductor adecuado, tal como hidruro de litio y aluminio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como  $\text{Et}_2\text{O}$  o THF, a temperaturas entre  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y TA. En dichas condiciones, se observa la hidrólisis consecutiva de un grupo trimetilsililo, si está presente como  $R^{14}$ .



**Esquema 9: Síntesis de aminas de fórmula IIIa**

20 Si no están disponibles en el comercio, las aminas de fórmula IIIb, en la que  $R^2$  representa arilo o heteroarilo, pueden prepararse siguiendo los procedimientos que se describen en el Esquema 10 a continuación.

Si no están disponibles en el comercio, los aril- o heteroaril-acetonitrilos de fórmula XXVIII (Esquema 10) pueden prepararse a través de un procedimiento de dos pasos: (i) arilación o heteroarilación de cianoacetato de metilo por tratamiento con un bromoareno o bromoheteroareno de fórmula  $\text{Br-R}^2$  en presencia de una base adecuada, tal como



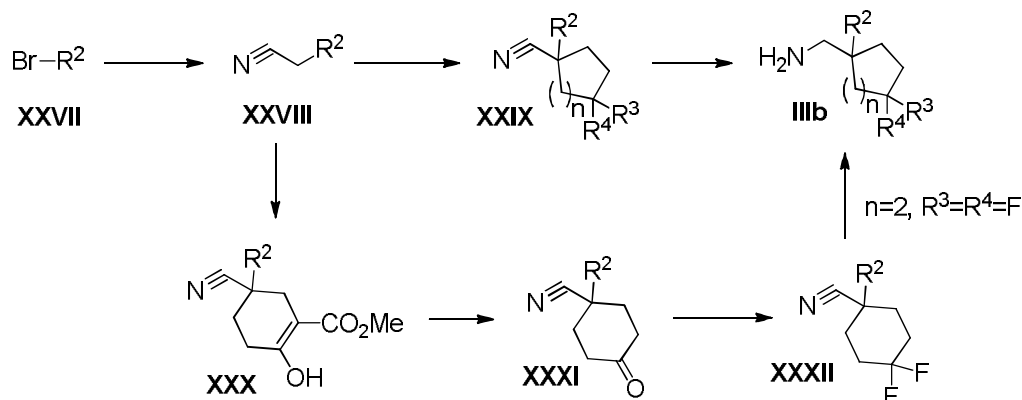
KOtBu, un catalizador de paladio adecuado, tal como Pd(OAc)<sub>2</sub>, un ligando adecuado, tal como dppe, en un disolvente adecuado, tal como dioxano, como se describe en J. Org. Chem., 2008, 73, 4, 1643-1645, y (ii) posterior descarboxilación de Krapcho de los intermediarios de metilaril- o heteroarilcianoacetato aislados por tratamiento con una fuente de aniones de haluro adecuada, tal como LiCl, en un disolvente adecuado, tal como DMSO húmedo, a temperaturas entre 100 °C y 150 °C.

Alternativamente, si no están disponibles en el comercio, los aril- o heteroaril-acetonitrilos de fórmula XXVIII (Esquema 10) pueden prepararse de acuerdo con J. Am. Chem. Soc., 2011, 133, 6948-6951.

Los nitrilos de fórmula XXIX (Esquema 10) pueden prepararse por dialquilación de aril- o heteroaril-acetonitrilos de fórmula XXVIII con dihaloalcanos tales como Br-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Br, en el que n representa 1, 2, 3 o 4, y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan hidrógeno o flúor, en presencia de una base, tal como NaH o tBuOK, en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF o DMSO, preferentemente a temperaturas entre 0 °C y TA.

Las aminas de fórmula IIIb (Esquema 10) pueden prepararse por reducción de nitrilos de fórmula XXIX, por ejemplo en condiciones de hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como níquel de Raney, y un disolvente adecuado, tal como amoníaco metanólico, a temperaturas alrededor de TA, o con un reactivo reductor adecuado, tal como complejo de tetrahidrofurano de borano, en un disolvente adecuado, tal como THF, a temperaturas alrededor de 70 °C.

Las aminas de fórmula IIIb, en la que n representa 2, y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan flúor (Esquema 10), pueden prepararse, por ejemplo, siguiendo una secuencia de 4 pasos: (i) doble reacción en tándem de condensación de Dieckmann con adición de Michael de derivados de acetonitrilo de fórmula XXVIII con metilacrilato de acuerdo con J. Org. Chem., 2007, 72, 7455-7458, (ii) descarboxilación de Krapcho de intermediarios de fórmula XXX siguiendo condiciones como aquellas ya descritas anteriormente para la síntesis de compuestos de fórmula XXVIII, (iii) difluoración de intermediarios de cetona de fórmula XXXI usando DAST en un disolvente adecuado, tal como DCM, a temperaturas entre -78 °C y TA, y (iv) reducción de nitrilos de fórmula XXXII siguiendo condiciones tales como aquellas ya descritas para la síntesis de aminas de fórmula IIIb a partir de la fórmula XXIX.



### **Esquema 10: Síntesis de aminas de fórmula IIIb, en la que R<sup>2</sup> representa arilo o heteroarilo**

Si no están disponibles en el comercio, las aminas de fórmula IIIc pueden prepararse siguiendo los procedimientos descritos en el Esquema 11 a continuación.

Si no están disponibles en el comercio, las aminas de fórmula XXXIV, en la que R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> representan hidrógeno (Esquema 11), pueden prepararse, por ejemplo, por alquilación de éster *tert*-butílico de N-(difenilmetileno)glicina con bromuro o yoduro de cicloalquilo de fórmula XXXIII (X representa bromo o yodo) de acuerdo con Angew. Chem. Int. Ed., 2005, 44, 1549-1551. La posterior reducción de los ésteres resultantes de fórmula XXXIV, en la que R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> representan hidrógeno, usando, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio en un disolvente adecuado, tal como THF, a temperaturas entre 0 °C y TA, proporciona aminoalcoholes de fórmula IIIc, en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan hidrógeno.

Si no están disponibles en el comercio, las aminas de fórmula XXXIV, en la que R<sup>15</sup> representa hidrógeno y R<sup>16</sup> representa hidrógeno, o R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> forman un grupo etilendioxi (Esquema 11), pueden prepararse como se ha descrito previamente para la síntesis de aminas de fórmula XXXIV, en la que R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> representan hidrógeno.

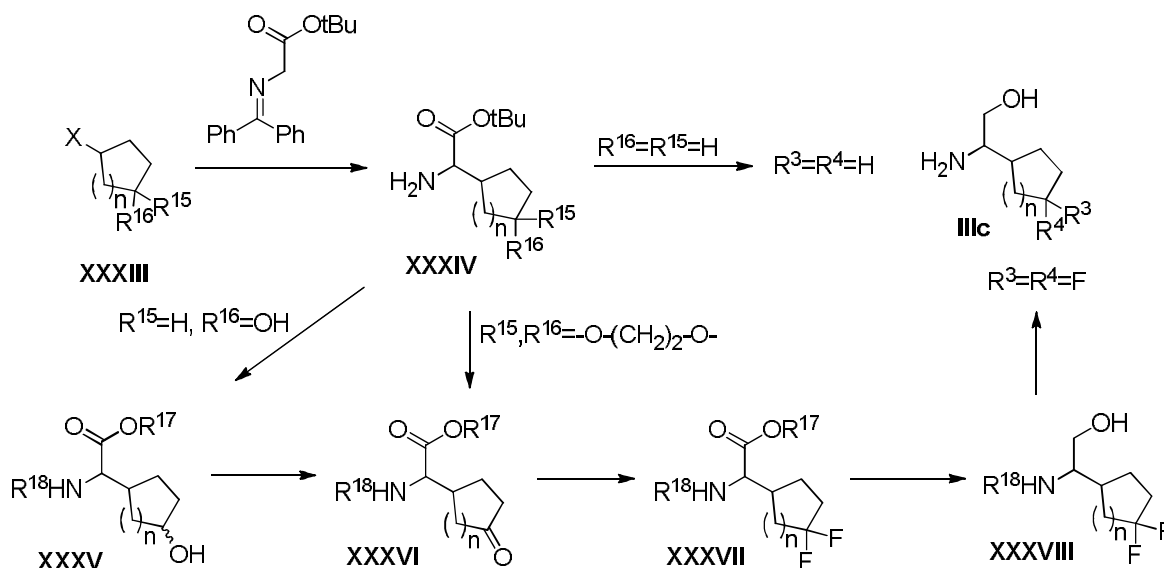
Si no están disponibles en el comercio como éster metílico (R<sup>17</sup> representa Me), los compuestos de fórmula XXXV, en la que R<sup>17</sup> representa *t*Bu y R<sup>18</sup> representa Boc (o Z, respectivamente) (Esquema 11), pueden prepararse por tratamiento de aminas de fórmula XXXIV, en la que R<sup>15</sup> representa hidrógeno y R<sup>16</sup> representa hidrógeno, con Boc-anhídrido (o Z-Cl, respectivamente) en presencia de una base, tal como Et<sub>3</sub>N o NaOH, en un disolvente adecuado, tal como DCM o dioxano/agua, a temperaturas entre 0 °C y TA. La oxidación de los compuestos resultantes usando, por ejemplo, DMP en un disolvente adecuado, tal como DCM, a temperaturas alrededor de TA, proporciona cetonas de fórmula XXXVI, en la que R<sup>17</sup> representa *t*Bu o Me y R<sup>18</sup> representa Boc o Z.

Alternativamente, las cetonas de fórmula XXXVI, en la que R<sup>17</sup> representa tBu o Me y R<sup>18</sup> representa Z (Esquema 11), pueden prepararse mediante un procedimiento de dos pasos: (i) Z-protección de aminas de fórmula XXXIV, en la que R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> forman un grupo etilendioxi usando condiciones descritas previamente para la síntesis de compuestos de fórmula XXXV, y (ii) escisión del grupo protector cetal usando condiciones ácidas, tales como HCl acuoso y un disolvente orgánico adecuado, tal como MeCN o THF, a temperaturas alrededor de TA.

Si no están disponibles en el comercio, los compuestos de fórmula XXXVII, en la que R<sup>17</sup> representa tBu o Me y R<sup>18</sup> representa Boc o Z (Esquema 11), pueden prepararse por fluoración de cetonas de fórmula XXXVI, en la que R<sup>17</sup> representa tBu o Me y R<sup>18</sup> representa Boc o Z, usando un reactivo de fluoración tal como DAST o trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre, en presencia de un disolvente adecuado, tal como THF o DCM, a temperaturas entre 0 °C y TA.

Los compuestos de fórmula XXXVIII, en la que R<sup>18</sup> representa Boc o Z (Esquema 11), pueden prepararse por reducción de ésteres de fórmula XXXVII, en la que R<sup>17</sup> representa tBu o Me y R<sup>18</sup> representa Boc o Z, siguiendo condiciones tales como aquellas ya descritas para la reducción de ésteres de fórmula XXXIV, en la que R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> representan hidrógeno.

Las aminas de fórmula IIIc, en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan flúor (Esquema 11), pueden prepararse por escisión de Boc (o escisión de Z, respectivamente) a partir de compuestos de fórmula XXXVIII, en la que R<sup>18</sup> representa Boc (o Z, respectivamente) usando un ácido adecuado, tal como HCl o TFA, en presencia de un disolvente adecuado, tal como dioxano, EtOAc o DCM (o en condiciones de hidrogenación, en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbón vegetal, y un disolvente adecuado, tal como MeOH o dioxano, respectivamente) a temperaturas alrededor de TA.



Esquema 11: Síntesis de aminas de fórmula IIIc

## PARTE EXPERIMENTAL

### Abreviaturas

25	Ac	acetilo
	AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
	anh.	anhidro
	ac.	acuoso
	ATP	adenosina-5'-trifosfato
30	Bn	bencilo
	Boc	terc-butoxicarbonilo
	Reactivo de Burgess	hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio, sal interna
	tBu	terc-butilo
	CC	cromatografía en columna
35	ADNc	ácido desoxirribonucleico complementario
	SNC	sistema nervioso central
	DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
	DCM	diclorometano
	DIPEA	diisopropiletilamina
40	DMEM	medio Eagle modificado de Dulbecco

	DMF	dimetilformamida
	DMP	peryodiano de Dess Martin
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	ADN	ácido desoxirribonucleico
5	dppf	1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno
	EDC.HCl	clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	eq.	equivalente
	Et	etilo
	FCS	suero fetal bovino
10	FLIPR	lector de placas de imágenes fluorescentes
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	Hept	heptanos
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol hidrato
15	HV	alto vacío
	CL-EM	cromatografía líquida - espectrometría de masa
	M	molaridad
	Me	metilo
	min	minuto(s)
20	EM	espectrometría de masa
	NBS	N-bromosuccinimida
	NCS	N-clorosuccinimida
	RMN	resonancia magnética nuclear
	ON	durante toda la noche
25	PBS	solución salina tamponada con fosfato
	PEPPSI™-IPr	dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio (II)
	PG	grupo protector
	Ph	fenilo
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidin-fosfonio
30	PyCloP	hexafluorofosfato de clorotripirrolidinofosfonio
	ARN	ácido ribonucleico
	TA	temperatura ambiente
	sat.	saturado
35	TBTU	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TMS	trimetilsililo
	t <sub>R</sub>	tiempo de retención
40	UV	ultravioleta
	Vis	visible
	Z	benciloxicarbonilo

## I. SÍNTESIS DE EJEMPLOS

### A. Procedimientos de caracterización usados

45 RMN: Bruker Avance 400, 400 MHz; las desviaciones químicas se proporcionan en ppm respecto del disolvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, m = multiplete, a = ancho, las constantes de acoplamiento se proporcionan en Hz.

**CL-EM (I):** Thermo Finnigan MSQ Surveyor EM con Bomba Binaria Agilent 1100 y DAD. Eluyentes (condiciones ácidas): A: H<sub>2</sub>O + TFA al 0,04 %; B: CH<sub>3</sub>CN; gradiente: B al 5 % → B al 95 %; tiempo de ejecución: 1,5 min; flujo: 4,5 ml/min; detección: UV/Vis + EM, t<sub>R</sub> se proporciona en min.

50 CL-EM (A): columna Zorbax SB-AQ, 3,5 μm, 4,6 x 50 mm;  
 CL-EM (B): columna Waters XBridge C18, 2,5 μm, 4,6 x 30 mm;  
 CL-EM (C): columna Waters Atlantis T3, 5 μm, 4,6 x 30 mm;

Eluyentes (condiciones básicas): A: H<sub>2</sub>O + 13 mmol/l de NH<sub>4</sub>OH; B: CH<sub>3</sub>CN; gradiente: B al 5 % → B al 95 %; tiempo de ejecución: 1,5 min; flujo: 4,5 ml/min;

55 CL-EM (D): columna Waters XBridge C18, 5 μm, 4,6 x 50 mm;  
 CL-EM (D\*): columna Zorbax Extend C18, 5 μm, 4,6 x 50 mm;

**CL-EM (II):** Dionex Ultimate 3000 con Thermo MSQ EM, bomba HPG-3000 y detector de disposición de fotodiodos.

60 Eluyentes (condiciones ácidas): A: H<sub>2</sub>O + HCOOH al 0,05 %; B: CH<sub>3</sub>CN + HCOOH al 0,05 %; gradiente: B al 5 % → B al 95 %; tiempo de ejecución: 2,0 min; flujo: 1,48 ml/min; detección: UV/Vis + EM, t<sub>R</sub> se proporciona en min.  
 CL-EM (E): columna Ascentis Express C18, 2,7 μm, 2,1 x 50 mm.

B. Procedimientos de purificación usados**CL-EM preparativa (A):** flujo: 75 ml/min. Detección: UV/Vis y/o EM.

La información adicional para la purificación se resume en las tablas a continuación usando las siguientes explicaciones:

- 5 XBridge: columna Waters XBridge C18, 10  $\mu$ m, 30 x 75 mm;  
 Atlantis: columna Waters Atlantis T3, 10  $\mu$ m, 30 x 75 mm;  
 Ácido: eluyente: A = H<sub>2</sub>O con HCOOH al 0,5 %, B = CH<sub>3</sub>CN;  
 Básico: eluyente: A = H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OH al 0,125 %, B = CH<sub>3</sub>CN;  
 Gradiente lipofílico: B al 30 % → B al 95 % durante 4 min, después B al 95 % durante 2 min  
 10 Gradiente normal: B al 20 % → B al 95 % durante 4 min, después B al 95 % durante 2 min  
 Gradiente polar: B al 10 % → B al 95 % durante 4 min, después B al 95 % durante 2 min  
 Gradiente muy polar: B al 5 % → B al 50 % durante 3 min, después B al 50 % → B al 95 % durante 1 min y finalmente B al 95 % durante 2 min

	XBridge		Atlantis
	ácido	básico	ácido
<b>Gradiente lipofílico</b>	Procedimiento III		
<b>Gradiente normal</b>	Procedimiento II	Procedimiento IV	Procedimiento VII
<b>Gradiente polar</b>	Procedimiento VI	Procedimiento V	Procedimiento VIII
<b>Gradiente muy polar</b>	Procedimiento I		

**CL-EM preparativa (B):** flujo: 40 ml/min. Detección: UV/Vis y EM.

- 15 XBridge: columna Waters XBridge C18 OBD™, 5  $\mu$ m, 19 x 50 mm.  
 Ácido: eluyente: A = H<sub>2</sub>O con HCOOH al 0,1 %, B = CH<sub>3</sub>CN con HCOOH al 0,1 %
- Procedimiento 1* (gradiente lipofílico): B al 40 % durante 0,1 min, B del 40 % → 50 % durante 0,1 min, B del 50 % → 80 % durante 2,9 min, B del 80 % → 95 % durante 0,1 min y finalmente B al 95 % durante 1 min.  
*Procedimiento 2* (gradiente normal largo): B al 25 % durante 0,1 min, B del 25 % → 35 % durante 0,1 min, B del 35 % → 65 % durante 4,1 min, B del 65 % → 95 % durante 0,1 min y finalmente B al 95 % durante 1 min.  
 20 *Procedimiento 3* (gradiente normal): B al 25 % durante 0,2 min, B del 25 % → 35 % durante 0,1 min, B del 35 % → 65 % durante 2,9 min, B del 65 % → 95 % durante 0,1 min y finalmente B al 95 % durante 1 min.  
*Procedimiento 4* (gradiente polar largo): B al 10 % durante 0,2 min, B del 10 % → 20 % durante 0,1 min, B del 20 % → 50 % durante 4,1 min, B del 50 % → 95 % durante 0,1 min y finalmente B al 95 % durante 1,1 min.  
 25 *Procedimiento 5* (gradiente polar): B al 10 % durante 0,2 min, B del 10 % → 20 % durante 0,1 min, B del 20 % → 50 % durante 2,9 min, B del 50 % → 95 % durante 0,1 min, y finalmente B al 95 % durante 1 min.

La  **cromatografía en columna (CC)** se realizó usando gel de sílice 60 Merck (0,063-0,200 mm) o usando cartuchos preenvasados (SNAP KP-SIL™, SNAP KP-NH™, Isolute™ Silica II, Isolute™ NH<sub>2</sub> o Isolute™ C<sup>18</sup>) de Biotage. La información adicional para la purificación se sintetiza en la tabla a continuación:

	SNAP KP-SIL™	Isolute™ Silica II	SNAP KP-NH™
<b>Hept/EtOAc</b>	Procedimiento b	Procedimiento c	
<b>EtOAc/MeOH</b>	Procedimiento e		Procedimiento f
<b>DCM/MeOH</b>	Procedimiento g	Procedimiento d	Procedimiento a

30

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no limitan en absoluto el ámbito de la misma.

**PREPARACIÓN DE PRECURSORES E INTERMEDIOS**A. Síntesis de ácidos carboxílicos**A.1. Síntesis de ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico**

- 35 A.1.a. 4-Amino-2-clorobenzoato de metilo

A una solución de ácido 4-amino-2-clorobenzoico (54,2 mmol) en MeOH (325 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (163 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 5 h. Se concentró al vacío y se repartió entre EtOAc y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido de color beis.

5 CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,57 min; [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 227,29.

*A.1.b. Mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo*

A una suspensión de 4-amino-2-clorobenzoato de metilo (55,8 mmol) en EtOH (558 ml) se le añadió sulfato de plata (55,8 mmol) y yodo (58,6 mmol) en argón. La mezcla se agitó durante 15 min, se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre DCM y una solución acuosa 1 M de NaOH. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1 M de NaOH, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc/MeOH desde 89/11/1 hasta 81/19/1 para dar la mezcla de regioisómeros en forma de sólido de color salmón. La mezcla se enriqueció del 59 al 66 % en 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo por recristalización en Hept/EtOAc 75/25, separación del sólido 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo por filtración y evaporación del líquido madre.

10 CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,72 min; [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 352,79.

Además, el regioisómero de 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo puro se aisló en forma de sólido de color de rosa a anaranjado.

CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,75 min; [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 352,80.

*A.1.c. 4-Amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo*

Una solución de mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo del paso previo (13,3 mmol) en Et<sub>3</sub>N (110 ml) y tolueno (110 ml) se calentó hasta 60 °C en argón y se trató con PPh<sub>3</sub> (1,33 mmol), CuI (1,33 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,66 mmol) y trimetilsililacetileno (19,9 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a 60 °C y 1 h a 70 °C, se inactivó con una solución acuosa al 10 % de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 1/0 hasta 8/2 para dar el compuesto del título (segundo producto de elución) en forma de sólido de color amarillo claro.

25 CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,93 min; [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 322,70.

Además, se aisló 4-amino-2-cloro-5-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo en forma de sólido de color naranja (primer producto de elución).

30 CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,97 min; [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 323,22.

*A.1.d. 4-Amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo*

A una solución de 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo (8,81 mmol) en MeOH (8,81 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,69 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, y el disolvente se retiró por evaporación. El residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Isolute™ Silica II de Biotage) usando DCM para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillento.

35 CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,66 min; [M+H]<sup>+</sup>: 210,04.

*A.9.e. 4-Cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo*

A una mezcla de 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo (5,57 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio (I) (0,28 mmol) y tris(4-fluorofenil)fosfina (3,34 mmol) se le añadió, en argón, DMF desgasificada (28 ml). La mezcla se calentó hasta 85 °C durante 50 min, se enfrió hasta TA y se repartió entre Et<sub>2</sub>O y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/DCM 1/0 a 0/1 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color pardo.

40 CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,69 min; [M+H]<sup>+</sup>: 210,14.

*A.1.f. Ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (Saponificación: procedimiento general I)*

A una suspensión de 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo (4 mmol) en MeOH (24 ml) se le añadió una solución acuosa 2 M de LiOH (4 ml). La mezcla se agitó durante 5 h a 65 °C, después ON a 45 °C. Se retiró por evaporación y se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se acidificó con una solución al 25 % de HCl y se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanquecino.

50 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,65 min; [M+H]<sup>+</sup>: 196,06.

**A.2. Síntesis de ácido 4-cloro-1-metil-1H-indol-5-carboxílico**

A una solución de 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo (0,48 mmol) en DMF anhidra (1,2 ml) se le añadió, a 0 °C, NaH en forma de suspensión 60 % en aceite mineral (1,2 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min y se añadió Mel

(0,72 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a TA, se inactivó con agua, y se repartió entre Et<sub>2</sub>O y agua. La fase acuosa se acidificó con una solución acuosa 1 M de HCl y se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido de color pardo.

5 CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,61 min; [M+H]<sup>+</sup>: 210,05.

### A.3. Síntesis de ácido 4-cloro-3-formil-1H-indol-5-carboxílico

#### A.3.a. 4-Cloro-3-formil-1H-indol-5-carboxilato de metilo

Se añadió cloruro de fosforilo (1,43 mmol) a 0 °C a DMF anhidra (4 ml). A esta mezcla se le añadió gota a gota a 0 °C una solución de 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo (0,95 mmol) en DMF anhidra (2 ml). La mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C, se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 4 h 30 min. Se vertió sobre hielo, se trató con una solución acuosa 1 M de NaOH para ajustar el pH a 10-11 y se calentó hasta 100 °C durante 5 min. La mezcla se acidificó con una solución 1 M de HCl y se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 1/0 hasta 35/65 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color naranja.

15 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,71 min; [M+H]<sup>+</sup>: 238,05.

#### A.3.b. Ácido 4-cloro-3-formil-1H-indol-5-carboxílico

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico, con 4-cloro-3-formil-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo.

CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,41 min; [M+H]<sup>+</sup>: 224,07.

### 20 A.4. Síntesis de ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico

#### A.4.a. 4-Cloro-7-yodo-3-(metiltio)-1H-indol-5-carboxilato de metilo (indol de Gassman)

A una suspensión de 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo (6,21 mmol) en DCM anhídrido (29 ml) se le añadió NCS a -60 °C (7,45 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió una solución de (metiltio)acetaldehído dimetil acetal (7,45 mmol) en DCM anhídrido (5,8 ml) a -60 °C, y la mezcla se agitó dejando que la temperatura alcanzara -30 °C. Se añadió una solución de Et<sub>3</sub>N (7,45 mmol) en DCM anhídrido (5 ml) a -30 °C, y la mezcla se agitó permitiendo que la temperatura alcanzara TA. Se concentró al vacío, se añadieron PhCl (17,4 ml) y Et<sub>3</sub>N (20,5 mmol), y la mezcla se calentó hasta 125 °C y se agitó durante 2 h. Los volátiles se retiraron por evaporación, y el residuo se tomó en Et<sub>2</sub>O (28,7 ml) y se trató con una solución 4 M de HCl en dioxano (11 ml) durante 30 min. Se repartió entre EtOAc y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 9/1 hasta 65/35 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo.

30 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,93 min; [M+H]<sup>+</sup>: 381,71.

#### A.4.b. 4-Cloro-7-metil-3-(metiltio)-1H-indol-5-carboxilato de metilo

A una solución de 4-cloro-7-yodo-3-(metiltio)-1H-indol-5-carboxilato de metilo (0,42 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió, en argón, una solución 2 M de cloruro de metilcinc en THF (1,04 mmol) y una solución de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (0,03 mmol) en dioxano (0,5 ml). La mezcla se agitó ON a 65 °C en un vial cerrado herméticamente, se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de sal de Rochelle y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-SIL™ de Biotage) usando DCM para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo.

40 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,86 min; [M+H]<sup>+</sup>: 270,11.

#### A.4.c. 4-Cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo

A una solución de 4-cloro-7-metil-3-(metiltio)-1H-indol-5-carboxilato de metilo (0,24 mmol) en EtOH (4,11 ml) se le añadió níquel de Raney Actimet M (14 mg). La mezcla se agitó durante 2 h a TA y se filtró sobre un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

45 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,82 min; [M+H]<sup>+</sup>: 224,16.

#### A.4.d. Ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico (Saponificación II)

A una solución de 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo (0,11 mmol) en MeOH (0,4 ml), THF (0,4 ml) y H<sub>2</sub>O (0,4 ml) se le añadió LiOH.H<sub>2</sub>O (0,44 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 60 °C. Se retiró por evaporación y se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se acidificó con una solución al 25 % de HCl y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido de color rosa.

50 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,69 min; [M+H]<sup>+</sup>: 209,98.

### A.5. Síntesis de ácido 4-cloro-2-metil-1H-indol-5-carboxílico

**A.5.a. 2-Cloro-4-hidrazinil-5-yodobenzoato de metilo**

A una solución de 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo (6,42 mmol) en HCl 37 % (4,40 ml) se le añadió, gota a gota a 0 °C, una solución de nitrito de sodio (7,49 mmol) en agua (2,15 ml). La mezcla se agitó durante 15 min a 0 °C, y se añadió una solución de dihidrato de cloruro de estaño (II) (16 mmol) en agua (1 ml) y HCl 37 % (4,28 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min y se inactivó con la adición consecutiva de agua, una solución al 10 % de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y una solución al 20 % de NaOH. Se extrajo 3 veces con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 95/5 hasta 62/38 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color beis.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,73 min; [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 367,75.

**A.5.b. 4-Cloro-7-yodo-2-metil-3-(metiltio)-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

A una solución de 2-cloro-4-hidrazinil-5-yodobenzoato de metilo (0,76 mmol) en una solución 1,25 M de HCl en EtOH (1,8 ml) se le añadió 1-metiltio-2-propanona (1,38 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 65 °C y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto se purificó por CL-EM preparativa usando el procedimiento I.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,96 min; [M+H]<sup>+</sup>: 395,73.

**A.5.c. 4-Cloro-2-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo, con 4-cloro-7-yodo-2-metil-3-(metiltio)-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando 4-cloro-7-metil-3-(metiltio)-1H-indol-5-carboxilato, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a TA y se requirió la adición de más níquel de Raney Actimet M hasta completar la reacción.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,83 min; [M+H]<sup>+</sup>: 224,10.

**A.5.d. Ácido 4-cloro-2-metil-1H-indol-5-carboxílico**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico, con 4-cloro-2-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,69 min; [M+H]<sup>+</sup>: 210,04.

**A.6. Síntesis de ácido 4-cloro-7-yodo-3-(metiltio)-1H-indol-5-carboxílico**

A una solución de 4-cloro-7-yodo-3-(metiltio)-1H-indol-5-carboxilato de metilo (0,52 mmol) en MeOH (0,45 ml) y H<sub>2</sub>O (0,45 ml) se le añadió KOH (1,57 mmol). La mezcla se agitó ON a 70 °C. Se retiró por evaporación y se repartió entre Et<sub>2</sub>O y agua. La fase acuosa se acidificó con una solución 1 M de HCl y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido de color parduzco.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,78 min; [M+H]<sup>+</sup>: 368,91.

**A.7. Síntesis de ácido 4-cloro-3-fluoro-1H-indol-5-carboxílico****A.7.a. 4-Cloro-3-fluoro-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

A una solución de 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo (0,24 mmol) en MeOH (2,09 ml) se le añadió triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (0,31 mmol). La mezcla se calentó hasta 65 °C y se agitó durante 24 h. Se concentró al vacío, y el residuo se purificó por CC (SNAP KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 1/0 hasta 1/1 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color beis.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,80 min

RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 11,54 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,57 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J<sub>1</sub> = 8,6 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H).

**A.7.b. Ácido 4-cloro-3-fluoro-1H-indol-5-carboxílico**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 4-cloro-3-fluoro-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,67 min; [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 255,04.

**A.8. Síntesis de ácido 4-metoxi-1H-indol-5-carboxílico****A.8.a. 7-Yodo-4-metoxi-3-(metiltio)-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-cloro-7-yodo-3-(metiltio)-1H-indol-5-carboxilato de metilo, con 4-amino-5-yodo-2-metoxibenzoato de metilo comercialmente disponible en el mercado reemplazando el 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,90 min; [M+H]<sup>+</sup>: 377,76.

**A.8.b. 4-Metoxi-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo, con 7-yodo-4-metoxi-3-(metiltio)-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-3-(metiltio)-1H-indol-5-carboxilato, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA y se requirió una adición más de níquel de Raney Actimet M hasta completar la reacción.

CL-EM (A):  $t_R = 0,69$  min;  $[M+H]^+$ : 206,28.

**A.8.c. Ácido 4-metoxi-1H-indol-5-carboxílico**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 4-metoxi-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,60$  min;  $[M+H]^+$ : 192,28.

**A.9. Síntesis de ácido 3,4-dicloro-1H-indol-5-carboxílico****A.9.a. 3,4-Dicloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

A una solución de 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo (0,72 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió en porciones a 0 °C, NCS (0,79 mmol). La mezcla se agitó ON a TA, se inactivó con una solución al 10 % de  $Na_2S_2O_3$  y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución al 10 % de  $Na_2S_2O_3$  y salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido de color naranja claro.

CL-EM (A):  $t_R = 0,83$  min

RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 12,02 (s, 1 H), 7,74 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1 H), 7,57 (d,  $J = 8,53$  Hz, 1 H), 7,47 (d,  $J = 8,53$  Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H).

**A.9.b. Ácido 3,4-dicloro-1H-indol-5-carboxílico**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 3,4-dicloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo, excepto que la mezcla de reacción se agitó ON a 60 °C.

CL-EM (D\*):  $t_R = 0,18$  min;  $[M-H]^-$ : 228,04.

**A.10. Síntesis de ácido 4-cloro-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico****A.10.a. Ácido 4-amino-2-cloro-5-nitrobenzoico**

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con Helv. Chim. Acta, 1937, 20, 1407-1412.

**A.10.b. 4-Amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-clorobenzoato de metilo, con ácido 4-amino-2-cloro-5-nitrobenzoico reemplazando el ácido 4-amino-2-clorobenzoico, excepto que el producto en bruto se purificó adicionalmente por CC (SNAP KP-SIL<sup>TM</sup> de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 3/1 hasta 0/1.

CL-EM (A):  $t_R = 0,79$  min

RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 8,57 (s, 1 H), 7,96 (s, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H).

**A.10.c. 4-Amino-2-cloro-3-yodo-5-nitrobenzoato de metilo**

A una solución de 4-amino-2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (13,5 mmol) en DCM (33,7 ml) se le añadió tetrafluoroborato de bis(piridin)yodinio (27 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (53,9 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a TA y se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se lavó con una solución al 10 % de  $Na_2S_2O_3$ , se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-SIL<sup>TM</sup> de Biotage) usando DCM/MeOH desde 1/0 hasta 95/5 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color pardo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,88$  min

RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 8,62 (s, 1 H), 7,77 (s ancho, 2 H), 3,84 (s, 3 H).

**A.10.d. 4-Amino-2-cloro-5-nitro-3-((trimetilsilil)etil)benzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etil)benzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-3-yodo-5-nitrobenzoato de metilo reemplazando la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 1,03$  min

RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 8,59 (s, 1 H), 7,55 (s muy ancho, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 0,31 (s, 9 H)

**A.10.e. 4-Amino-2-cloro-3-etinil-5-nitrobenzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-etinilbenzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-5-nitro-3-((trimetilsilil)etil)benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-



((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,85$  min

RMN  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$ : 8,57 (s, 1 H), 7,73 (s muy ancho, 2 H), 5,17 (s, 1 H), 3,81 (s, 3 H).

**A. 10.f. 4-Cloro-7-nitro-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo, con 4-amino-2-cloro-3-etnil-5-nitrobenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo. excepto que la reacción se agitó adicionalmente ON a 45 °C hasta que se completó.

CL-EM (A):  $t_R = 0,86$  min

10 RMN  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$ : 12,52 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 6,91 (dd,  $J_1 = 3,2$  Hz,  $J_2 = 1,9$  Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H).

**A. 10.g. Ácido 4-cloro-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 4-cloro-7-nitro-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo, excepto que la reacción se agitó durante 2 h a TA.

15 CL-EM (A):  $t_R = 0,71$  min

RMN  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$ : 13,56 (s a, 1 H), 12,47 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,72 (dd,  $J_1 = J_2 = 2,6$  Hz, 1 H), 6,91 (m, 1 H).

**A.11. Síntesis de ácido 4-cloro-3-metil-1H-indol-5-carboxílico**

**A. 11.a. 4-Cloro-3-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

20 A una solución de 4-cloro-3-formil-1H-indol-5-carboxilato de metilo (0,21 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,03 mmol), hidrazida de p-toluensulfonilo (0,27 mmol) y sulfolano (0,25 mmol). La mezcla se calentó durante 1 h a 100 °C. Se enfrió hasta TA, se le añadió cianoborohidruro de sodio (0,84 mmol) y se calentó durante 1 h a 100 °C. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 1/0 hasta 6/4 para dar el compuesto del título en

25 forma de sólido de color blanco.

CL-EM (A):  $t_R = 0,83$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 224,03.

**A. 11.b. Ácido 4-cloro-3-metil-1H-indol-5-carboxílico**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 4-cloro-3-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo.

30 CL-EM (A):  $t_R = 0,69$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 210,18.

**A.12. Síntesis de ácido 4,6-dicloro-1H-indol-5-carboxílico**

**A. 12.a. Ácido 2,6-dicloro-4-nitrobenzoico**

35 Una solución de 1,3-dicloro-2-metil-5-nitrobenzoceno (4,85 mmol) en piridina (5 ml) y agua (10 ml) se calentó hasta 90 °C y se añadió  $\text{KMnO}_4$  (29,1 mmol) en porciones. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h y se agitó ON a TA. Se calentó hasta 90 °C, se añadió más cantidad de  $\text{KMnO}_4$  (12,7 mmol) y se sometió a reflujo durante 7 h. La mezcla se filtró, el filtrado se basificó con una solución 1 M de NaOH hasta un pH de 12-13 y se lavó con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con una solución 1 M de HCl hasta un pH de 1-2 y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío para dar el ácido en bruto en forma de sólido de color naranja.

40 CL-EM (A):  $t_R = 0,45$  min

CL-EM (D\*):  $t_R = 0,17$  min;  $[\text{M}-\text{H}]^-$ : 234,01.

**A. 12.b. 2,6-Dicloro-4-nitrobenzoato de metilo**

45 A una solución de ácido 2,6-dicloro-4-nitrobenzoico (1,63 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió carbonato de cesio (2,44 mmol). La suspensión se agitó durante 30 min a TA y se añadió MeI (1,63 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, se inactivó con agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,88$  min

RMN  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$ : 8,48 (s, 2 H), 3,99 (s, 3 H).

**A. 12.c. 4-Amino-2,6-diclorobenzoato de metilo**

50 A una solución de 2,6-dicloro-4-nitrobenzoato de metilo (1,44 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (5,04 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 40 min en condiciones de microondas y se inactivó con agua. Se basificó con una solución 1 M de NaOH hasta un pH 11-12 y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío. El producto en

bruto se purificó por CC (SNAP KP-NH<sup>TM</sup> de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 1/0 hasta 1/1 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,78$  min;  $[M+H]^+$ : 220,07.

**A. 12.d. 4-Amino-2,6-dicloro-3-yodobenzoato de metilo**

- 5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo, con 4-amino-2,6-diclorobenzoato de metilo reemplazando al 4-amino-2-clorobenzoato de metilo, excepto que no se realizó purificación.

CL-EM (A):  $t_R = 0,86$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 386,57.

**A. 12.e. 4-Amino-2,6-dicloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo**

- 10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo, con 4-amino-2,6-dicloro-3-yodobenzoato de metilo reemplazando la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 1,00$  min;  $[M+H]^+$ : 316,07.

**A. 12.f. 4-Amino-2,6-dicloro-3-etnilbenzoato de metilo**

- 15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo, con 4-amino-2,6-dicloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,83$  min;  $[M+H]^+$ : 243,91.

**A. 12.g. 4,6-Dicloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

- 20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo, con 4-amino-2,6-dicloro-3-etnilbenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,84$  min

RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)  $\delta$ : 11,79 (s, 1 H), 7,62 (dd,  $J_1 = 2,9$  Hz,  $J_2 = 2,5$  Hz, 1 H), 7,59 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1 H), 6,58 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H).

- 25 **A. 12.h. Ácido 4,6-dicloro-1H-indol-5-carboxílico**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 4,6-dicloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,68$  min

CL-EM (D\*):  $t_R = 0,15$  min;  $[M-H]^-$ : 228,06.

- 30 **A. 13. Síntesis de ácido 4-cloro-6-metil-1H-indol-5-carboxílico**

**A. 13.a. 2-Cloro-6-metil-4-nitrobenzonitrilo**

- 35 A una solución de cianuro de cobre (I) (46,4 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (60 ml) se le añadió *tert*-butilnitrito (36,3 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadió una solución de 2-cloro-6-metil-4-nitroanilina (20,2 mmol) gota a gota durante 10 min. La mezcla se calentó durante 2 h a 70 °C, se inactivó con una solución al 10 % de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y el pH se ajustó a 11 con una solución 1 M de NaOH. Se extrajo 3 veces con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-Sil<sup>TM</sup> de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 1/0 hasta 94/6 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,85$  min

- 40 RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)  $\delta$ : 8,41 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 2,66 (s, 3 H).

**A. 13.b. Ácido 2-cloro-6-metil-4-nitrobenzoico**

- 45 A una suspensión de 2-cloro-6-metil-4-nitrobenzonitrilo (5,09 mmol) en 2-propanol (11 ml) y agua (11 ml) se le añadió KOH (25,4 mmol). La mezcla se calentó durante 1 h a 60 °C, se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el intermediario de amida primaria en forma de aceite color pardo (CL-EM (A):  $t_R = 0,58$  min).

- 50 La amida primaria en bruto se suspendió en agua (2,54 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (7,63 ml), y se calentó hasta 80 °C. Se añadió nitrito de sodio (9,16 mmol) en porciones, y la mezcla se agitó durante 1 h a 80 °C. Se inactivó con agua, se basificó con una solución al 32 % de NaOH hasta un pH de 13-14 y se lavó 3 veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con una solución al 24 % de HCl hasta un pH de 1-2 y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite color pardo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,62$  min

RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)  $\delta$ : 12,07 (s a, 1 H), 8,22 (dd,  $J_1 = 2,2$  Hz,  $J_2 = 0,4$  Hz, 1 H), 8,20 (dd,  $J_1 = 2,1$  Hz,  $J_2 = 0,6$  Hz, 1

H), 2,43 (s, 3 H).

**A. 13.c. 2-Cloro-6-metil-4-nitrobenzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 2,6-dicloro-4-nitrobenzoato de metilo, con ácido 2-cloro-6-metil-4-nitrobenzoico reemplazando el ácido 2,6-dicloro-4-nitrobenzoico.

5 CL-EM (A):  $t_R = 0,87$  min

RMN  $^1H$  (( $CD_3$ ) $_2SO$ )  $\delta$ : 8,26 (dd,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 0,4$  Hz, 1 H), 8,23 (dd,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 0,6$  Hz, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H)

**A. 14.d. 4-Amino-2-cloro-6-metilbenzoato de metilo**

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2,6-diclorobenzoato de metilo, con 2-cloro-6-metil-4-nitrobenzoato de metilo reemplazando el 2,6-dicloro-4-nitrobenzoato de metilo, excepto que la mezcla se calentó durante 15 min a 100 °C en condiciones de microondas.

CL-EM (A):  $t_R = 0,72$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 241,05.

**A. 14.e. 4-Amino-2-cloro-3-yodo-6-metilbenzoato de metilo**

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-6-metilbenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-clorobenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,84$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 366,86.

El otro regioisómero, 4-amino-2-cloro-5-yodo-6-metilbenzoato de metilo, se aisló adicionalmente.

CL-EM (A):  $t_R = 0,85$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 366,87.

20 **A. 14.f. 4-Amino-2-cloro-6-metil-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-3-yodo-6-metilbenzoato de metilo reemplazando la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,98$  min;  $[M+H]^+$ : 296,12.

25 **A. 13.g. 4-Amino-2-cloro-3-etnil-6-metilbenzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-6-metil-3-((trimetilsilil)etnil) benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+$ : 224,09.

30 **A. 13.h. 4-Cloro-6-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo, con 4-amino-2-cloro-3-etnil-6-metilbenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,82$  min;  $[M+H]^+$ : 224,09.

**A. 13.i. Ácido 4-cloro-6-metil-1H-indol-5-carboxílico**

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 4,6-dicloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,66$  min

CL-EM (D\*):  $t_R = 0,16$  min;  $[M-H]^-$ : 208,13.

**A.14. Síntesis de ácido 3-bromo-4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico**

40 **A. 14.a. 3-Bromo-4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

A una solución de 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo (0,47 mmol) en clorobenceno (0,47 ml) se le añadió a 55 °C NBS (0,52 mmol) y AIBN (0,05 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a 55 °C, se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se lavó con una solución 1 M de HCl, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CL-EM preparativa usando el procedimiento II, para dar el compuesto del título en forma de sólido de color naranja.

45 CL-EM (A):  $t_R = 0,90$  min

RMN  $^1H$  (( $CD_3$ ) $_2SO$ )  $\delta$ : 12,45 (s a, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H).

**A. 14.b. Ácido 3-bromo-4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico**

50 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 3-bromo-4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de

metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,77$  min

CL-EM (D\*):  $t_R = 0,43$  min;  $[M-H]^-$ : 287,94.

#### **A.15. Síntesis de ácido 4-cloro-7-isobutil-1H-indol-5-carboxílico**

##### 5 **A.15.a. 4-Amino-2-cloro-5-isobutilbenzoato de metilo**

A una solución de 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo (3,36 mmol) en tolueno/agua 20/1 (40 ml) se le añadió en argón,  $K_3PO_4$  (11,8 mmol),  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (0,34 mmol) y ácido (2-metilpropil)borónico (6,72 mmol). La mezcla se calentó ON a 110 °C en un vial cerrado herméticamente, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por

10 CC (SNAP KP-Sil™ de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 1/0 hasta 0/1 para dar el compuesto del título en forma de aceite de color amarillo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,90$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 283,06.

##### **A.15.b. 4-Amino-2-cloro-3-yodo-5-isobutilbenzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-5-isobutilbenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-clorobenzoato de metilo.

15 CL-EM (A):  $t_R = 0,97$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 408,77.

##### **A.15.c. 4-Amino-2-cloro-5-isobutil-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-3-yodo-5-isobutilbenzoato de metilo reemplazando la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo.

20 CL-EM (A):  $t_R = 1,07$  min;  $[M+H]^+$ : 337,90.

##### **A.15.d. 4-Amino-2-cloro-3-etnil-5-isobutilbenzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-5-isobutil-3-((trimetilsilil)etnil) benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo.

25 CL-EM (A):  $t_R = 0,94$  min;  $[M+H]^+$ : 266,07.

##### **A.15.e. 4-Cloro-7-isobutil-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo, con 4-amino-2-cloro-3-etnil-5-isobutilbenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo.

30 CL-EM (A):  $t_R = 0,94$  min;  $[M+H]^+$ : 266,16.

##### **A.15.f. Ácido 4-cloro-7-isobutil-1H-indol-5-carboxílico**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 4-cloro-7-isobutil-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo.

35 CL-EM (A):  $t_R = 0,82$  min;  $[M+H]^+$ : 252,06.

#### **A.16. Síntesis de ácido 4-cloro-7-(3-metoxipropil)-1H-indol-5-carboxílico**

##### **A.16.a. 4-Amino-2-cloro-5-(3-metoxiprop-1-in-1-il)benzoato de metilo**

A una mezcla de 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo (3,51 mmol),  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (0,18 mmol) y  $CuI$  (0,18 mmol) se le añadió secuencialmente, en argón, THF (12 ml),  $Et_3N$  (14 mmol) y éter de metilpropargilo (14 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a TA, se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-Sil™ de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 85/15 hasta 40/60 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color naranja.

40 CL-EM (A):  $t_R = 0,82$  min;  $[M+H]^+$ : 253,99.

##### **A.16.b. 4-Amino-2-cloro-5-(3-metoxipropil)benzoato de metilo**

A una solución de 4-amino-2-cloro-5-(3-metoxiprop-1-in-1-il)benzoato de metilo (3,48 mmol) en EtOH (14 ml) se le añadió  $PtO_2$  (0,35 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. Se filtró sobre Celite, se lavó con EtOH y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-Sil™ de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 1/0 hasta 8/2 para dar el compuesto del título en forma de aceite color amarillo.

45 CL-EM (A):  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+$ : 257,90.

##### 50 **A.16.c. 4-Amino-2-cloro-3-yodo-5-(3-metoxipropil)benzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-5-(3-metoxipropil)benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-clorobenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,90$  min;  $[M+H]^+$ : 383,91.

5 **A. 16.d. 4-Amino-2-cloro-5-(3-metoxipropil)-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-3-yodo-5-(3-metoxipropil)benzoato de metilo reemplazando la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 1,00$  min;  $[M+H]^+$ : 353,85.

10 **A. 16.e. 4-Amino-2-cloro-3-etnil-5-(3-metoxipropil)benzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-5-(3-metoxipropil)-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,85$  min;  $[M+H]^+$ : 281,83.

15 **A. 16.f. 4-Cloro-7-(3-metoxipropil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo, con 4-amino-2-cloro-3-etnil-5-(3-metoxipropil)benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,86$  min;  $[M+H]^+$ : 282,07.

20 **A. 16.g. Ácido 4-cloro-7-(3-metoxipropil)-1H-indol-5-carboxílico**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 4-cloro-7-(3-metoxipropil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,72$  min,  $[M+H]^+$ : 268,07.

25 **A.17. Síntesis de ácido 4-metil-1H-indol-5-carboxílico**

**A. 17.a. 4-Metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

Se colocó 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo (0,48 mmol),  $K_2CO_3$  (1,91 mmol) y PEPPSI<sup>TM</sup>-IPr (0,05 mmol) en un recipiente a presión y se añadió secuencialmente dioxano anhidro (2 ml) y trimetilboroxina (0,23 ml). El tubo se cerró herméticamente en argón y se calentó a 115 °C. Después de 17 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se filtró sobre un lecho de Celite y la torta se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-Sil<sup>TM</sup> de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 96/4 hasta 50/50 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

30 CL-EM (A):  $t_R = 0,78$  min,  $[M+H]^+$ : 190,10.

**A. 17.b. Ácido 4-metil-1H-indol-5-carboxílico**

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 4-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 60 °C.

CL-EM (A):  $t_R = 0,64$  min

CL-EM (D\*):  $t_R = 0,15$  min,  $[M-H]^-$ : 173,91.

40 **A.18. Síntesis de ácido 4-cloro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico**

**A. 18.a. 1-Cloro-4-metoxi-2-metil-5-nitrobenzoceno**

A una suspensión de 4-cloro-5-metil-2-nitrofenol (5,33 mmol) y  $K_2CO_3$  (10,70 mmol) en DMF (11 ml) se le añadió yoduro de metilo (5,86 mmol), y la mezcla se agitó durante 6 h a TA. Se inactivó con solución medio saturada de  $NaHCO_3$  y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron al vacío.

45 El producto en bruto se purificó por CC (Isolute Flash Si II de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 85/15 hasta 80/20 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,88$  min

RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)  $\delta$ : 8,01 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H).

**A. 18.b. Ácido 2-cloro-5-metoxi-4-nitrobenzoico**

50 A una suspensión de 1-cloro-4-metoxi-2-metil-5-nitrobenzoceno (4,32 mmol) en H<sub>2</sub>O (207 ml) se le añadió  $KMnO_4$  (17,30 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 h y se filtró para remover los sólidos. El filtrado se inactivó

con una solución al 40 % de NaHSO<sub>3</sub>, se acidificó con una solución 1 M de HCl hasta un pH 1-2 y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo claro.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,69 min

5 CL-EM (D\*): t<sub>R</sub> = 0,26 min, [M-H]<sup>-</sup>: 230,04.

**A.18.c. Ácido 4-amino-2-cloro-5-metoxibenzoico**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2,6-diclorobenzoato de metilo, con ácido 2-cloro-5-metoxi-4-nitrobenzoico reemplazando el 2,6-dicloro-4-nitrobenzoato de metilo, excepto que la mezcla se calentó durante 15 min a 100 °C en condiciones de microondas.

10 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,59 min; [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 242,70.

**A.18.d. 4-Amino-2-cloro-5-metoxibenzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-clorobenzoato de metilo, con ácido 4-amino-2-cloro-5-metoxibenzoico reemplazando el ácido 4-amino-2-clorobenzoico.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,75 min; [M+H]<sup>+</sup>: 216,14.

15 **A.18.e. 4-Amino-2-cloro-3-yodo-5-metoxibenzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-5-metoxibenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-clorobenzoato de metilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,85 min; [M+H]<sup>+</sup>: 341,67.

20 **A.18.f. 4-Amino-2-cloro-5-metoxi-3-((trimetilsilil)etil)benzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etil)benzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-3-yodo-5-metoxibenzoato de metilo reemplazando la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,99 min; [M+H]<sup>+</sup>: 311,94.

25 **A.18.g. 4-Amino-2-cloro-3-etinil-5-metoxibenzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-etinilbenzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-5-metoxi-3-((trimetilsilil)etil)benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etil)benzoato de metilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,81 min; [M+H]<sup>+</sup>: 240,02.

30 **A.18.h. 4-Cloro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo, con 4-amino-2-cloro-3-etinil-5-metoxibenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etinilbenzoato de metilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,82 min; [M+H]<sup>+</sup>: 239,95.

**A.18.i. Ácido 4-cloro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico**

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 4-cloro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,68 min, [M+H]<sup>+</sup>: 226,08.

**A.19. Síntesis de ácido 4,7-dimetil-1H-indol-5-carboxílico**

**A.19.a. 4-Amino-2,5-dimetilbenzonitrilo**

40 Se colocó 4-bromo-2,5-dimetilanilina (5 mmol), cianuro de cinc (6 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,1 mmol) en un recipiente a presión y se añadió DMF anhídrida (3 ml). El tubo se cerró herméticamente en argón y se calentó a 110 °C. Después de 35 h, se inactivó con una solución acuosa al 10 % de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo 3 veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-Sil™ de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 92/8 hasta 40/60 para dar el

45 compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,72 min, [M+H]<sup>+</sup>: 147,16.

**A.19.b. 4-Amino-3-yodo-2,5-dimetilbenzonitrilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo, con 4-amino-2,5-dimetilbenzonitrilo reemplazando el 4-amino-2-clorobenzoato de metilo.

50

CL-EM (A):  $t_R = 0,85$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 313,83.

**A. 19.c. 4-Amino-2,5-dimetil-3-((trimetilsilil)etnil)benzonitrilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo, con 4-amino-3-yodo-2,5-dimetilbenzonitrilo reemplazando la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 1,00$  min;  $[M+H]^+$ : 243,13.

**A. 19.d. 4-Amino-3-etnil-2,5-dimetilbenzonitrilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo, con 4-amino-2,5-dimetil-3-((trimetilsilil)etnil)benzonitrilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,81$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 212,12.

**A. 19.e. 4,7-Dimetil-1H-indol-5-carbonitrilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo, con 4-amino-3-etnil-2,5-dimetilbenzonitrilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,81$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 212,13.

RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 11,64 (s a, 1 H), 7,52 (dd,  $J_1 = J_2 = 2,8$  Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,67 (dd,  $J_1 = 2,9$  Hz,  $J_2 = 1,9$  Hz, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H).

**A. 19.f. Ácido 4,7-dimetil-1H-indol-5-carboxílico**

A una solución de 4,7-dimetil-1H-indol-5-carbonitrilo (0,19 mmol) en EtOH (1 ml) se le añadió una solución 4 M de KOH (3,9 ml), y la mezcla se calentó durante 18 h a 120 °C. Se repartió entre agua y EtOAc, la fase acuosa se acidificó con una solución al 25 % de HCl hasta un pH 1-2 y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

CL-EM (A):  $t_R = 0,68$  min;  $[M+H]^+$ : 190,18.

**A.20. Síntesis de ácido 4-etil-1H-indol-5-carboxílico**

**A.20.a. 4-Etil-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo, con pinacol éster del ácido vinilborónico reemplazando la trimetilboroxina.

CL-EM (A):  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+$ : 202,20.

**A.20.b. 4-Etil-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

A una solución de 4-vinil-1H-indol-5-carboxilato de metilo (0,21 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió dióxido de platino (0,021 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h, se filtró sobre Celite y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido de color rosado.

CL-EM (A):  $t_R = 0,83$  min;  $[M+H]^+$ : 204,18.

**A.20.c. Ácido 4-etil-1H-indol-5-carboxílico**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 4-etil-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,70$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 231,08.

**A.21. Síntesis de ácido 4-cloro-7-acetil-1H-indol-5-carboxílico**

**A.21.a. 4-Amino-2-cloro-3,5-diyodobenzoato de metilo**

A una suspensión de 4-amino-2-clorobenzoato de metilo (10,8 mmol) en EtOH (100 ml) se le añadió yodo (23,7 mmol) y sulfato de plata (10,8 mmol) en argón. La mezcla se agitó durante 2 h, se filtró, y el filtrado se trató con una solución acuosa al 10 % de tiosulfato de sodio. Después de la evaporación del EtOH, el residuo se repartió entre EtOAc y una solución acuosa 1 M de NaOH. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1 M de NaOH y salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC usando DCM, y el sólido se trituró en  $CH_3CN$  y se filtró para dar el compuesto del título en forma de sólido de color beis.

CL-EM (A):  $t_R = 0,92$  min

RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 8,13 (s, 1 H), 6,02 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H).

**A.21.b. 4-Amino-2-cloro-3-yodo-5-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo**

Una solución de 4-amino-2-cloro-3,5-diyodobenzoato de metilo (9,6 mmol) en  $Et_3N$  (80 ml) y tolueno (80 ml) se trató en argón con  $PPh_3$  (0,96 mmol), CuI (4,80 mmol),  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (0,48 mmol) y trimetilsililacetileno (10,1 mmol). La

mezcla se agitó durante 2 h a TA, se inactivó con una solución acuosa al 10 % de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 100/0 hasta 85/15 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color anaranjado claro.

5 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 1,05 min; [M+H]<sup>+</sup>: 408,02.

*A.21.c. 5-Acetil-4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo*

Una solución de 4-amino-2-cloro-3-yodo-5-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo (4,39 mmol) en tolueno (20 ml) se trató con ácido 4-toluensulfónico monohidrato (11 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a 80 °C y se vertió en agua. La fase acuosa se basificó con una solución acuosa al 32 % de NaOH hasta un pH=12-13 y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 100/0 hasta 75/25 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo claro.

10 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,88 min  
RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 8,37 (s, 1 H), 8,00 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H)

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,88 min

RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 8,37 (s, 1 H), 8,00 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H)

15 *A.21.d. 5-Acetil-4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo, con 5-acetil-4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo reemplazando la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 1,03 min; [M+H]<sup>+</sup>: 324,25.

20 *A.21.e. 5-Acetil-4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo, con 5-acetil-4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,84 min; [M+H]<sup>+</sup>: 251,99.

25 *A.21.f. 7-Acetil-4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo, con 5-acetil-4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,83 min

30 RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 11,96 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,56 (dd, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 2,9 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J<sub>1</sub> = 2,1 Hz, J<sub>2</sub> = 3,2 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H).

*A.21.g. Ácido 7-acetil-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 7-acetil-4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,69 min

35 RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 13,25 (s, 1 H), 11,91 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,54 (dd, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 2,9 Hz, 1 H), 6,72 (dd, J<sub>1</sub> = 2,1 Hz, J<sub>2</sub> = 3,1 Hz, 1 H), 2,72 (s, 3 H).

**A.22. Síntesis de ácido 7-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-5-carboxílico**

*A.22.a. 4-Amino-2-(trifluorometil)benzoato de metilo*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-clorobenzoato de metilo, con ácido 4-amino-2-(trifluorometil)benzoico reemplazando el ácido 4-amino-2-clorobenzoico.

40 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,77 min; [M+H]<sup>+</sup>: 220,04.

*A.22.b. 4-Amino-5-yodo-2-(trifluorometil)benzoato de metilo*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo, con 4-amino-2-(trifluorometil)benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-clorobenzoato de metilo, excepto que solo se aisló el regioisómero 5-yodo.

45 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,88 min; [M+H]<sup>+</sup>: 345,7.

*A.22.c. 4-Amino-5-metil-2-(trifluorometil)benzoato de metilo*

A una solución de 4-amino-5-yodo-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (24,6 mmol) en dioxano (49 ml) se le añadió, en argón, una solución 2 M de cloruro de metilcinc en THF (61,6 mmol), seguida por Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (1,72 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a 65 °C en un vial cerrado herméticamente, se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con una solución saturada de sal de Rochelle y con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-SIL™ de Biotage) usando DCM para dar el compuesto

50



del título en forma de sólido de color pardo.  
CL-EM (A):  $t_R = 0,81$  min;  $[M+H]^+$ : 234,01.

**A.22.d. 4-Amino-3-yodo-5-metil-2-(trifluorometil)benzoato de metilo**

- 5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo, con 4-amino-5-metil-2-(trifluorometil)benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-clorobenzoato de metilo, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante 7 h a 50 °C.  
CL-EM (A):  $t_R = 0,88$  min,  $[M+H]^+$ : 400,78.

**A.22.e. 4-Amino-5-metil-2-(trifluorometil)-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo**

- 10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo, con 4-amino-3-yodo-5-metil-2-(trifluorometil)benzoato de metilo reemplazando la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante 3 h 30 min a 70 °C.  
CL-EM (A):  $t_R = 1,02$  min;  $[M+H]^+$ : 330,09.

15 **A.22.f. 4-Amino-3-etnil-5-metil-2-(trifluorometil)benzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo, con 4-amino-5-metil-2-(trifluorometil)-3-((trimetilsilil) etnil)benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo.  
CL-EM (A):  $t_R = 0,85$  min;  $[M+H]^+$ : 257,90.

20 **A.22.g. 7-Metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

- Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo, con 4-amino-3-etnil-5-metil-2-(trifluorometil)benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo.  
CL-EM (A):  $t_R = 0,86$  min  
25 RMN  $^1H$  ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)  $\delta$ : 11,87 (s, 1 H), 7,68 (dd,  $J_1 = J_2 = 2,8$  Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 6,65 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H).

**A.22.h. Ácido 7-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-5-carboxílico**

- 30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 7-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo, excepto que la mezcla de reacción se agitó ON a 60 °C.  
CL-EM (A):  $t_R = 0,73$  min  
RMN  $^1H$  ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)  $\delta$ : 13,07 (s a, 1 H), 11,79 (s, 1 H), 7,65 (dd,  $J_1 = J_2 = 2,7$  Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 6,63 (m, 1 H), 2,57 (s, 3 H).

**A.23. Síntesis de ácido 4-cloro-7-etil-1H-indol-5-carboxílico**

35 **A.23.a. 4-Amino-2-cloro-5-etnil-3-yodobenzoato de metilo**

- Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-3-yodo-5-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo.  
CL-EM (A):  $t_R = 0,88$  min  
40 RMN  $^1H$  ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)  $\delta$ : 7,76 (s, 1 H), 6,17 (s, 2 H), 4,65 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H).

**A.23.b. 4-Amino-2-cloro-5-etil-3-yodobenzoato de metilo**

- A una solución de 4-amino-2-cloro-5-etnil-3-yodobenzoato de metilo (0,99 mmol) en EtOH (4 ml) se le añadió óxido de platino (IV) (0,099 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC usando DCM para dar el compuesto del título  
45 en forma de sólido de color amarillo claro.  
CL-EM (A):  $t_R = 0,90$  min,  $[M+H]^+$ : 339,83.

**A.23.c. 4-Amino-2-cloro-5-etil-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo**

- 50 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-5-etil-3-yodobenzoato de metilo reemplazando la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo, excepto que la reacción se agitó durante 30 min a 80 °C.  
CL-EM (A):  $t_R = 1,03$  min;  $[M+H]^+$ : 310,22.

A.23.d. 4-Amino-2-cloro-5-etil-3-etinilbenzoato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-etinilbenzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-5-etil-3-((trimetilsilil)etinil)benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etinil)benzoato de metilo.

5 CL-EM (A):  $t_R = 0,86$  min;  $[M+H]^+$ : 238,21.

A.23.e. 4-Cloro-7-etil-1H-indol-5-carboxilato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo, con 4-amino-2-cloro-5-etil-3-etinilbenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etinilbenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,86$  min,  $[M+H]^+$ : 238,05.

10 A.23.f. Ácido 4-cloro-7-etil-1H-indol-5-carboxílico

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-etil-1H-indol-5-carboxílico, con 7-etil-4-(trifluorometil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-etil-1H-indol-5-carboxilato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,73$  min,  $[M+H]^+$ : 224,20.

15 **A.24. Síntesis de ácido 7-cloro-4-metil-1H-indol-5-carboxílico**

A.24.a. 4-Acetamido-5-cloro-2-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo

A una solución de 4-acetamido-5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo (20,5 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió, a 0 °C, Et<sub>3</sub>N (22,6 mmol) y anhídrido trifluorometansulfónico (22,6 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a TA, se inactivó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-Sil<sup>TM</sup> de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 100/0 hasta 65/35 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo claro.

CL-EM (A):  $t_R = 0,90$  min

20 RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)  $\delta$ : 9,94 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H).

25 A.24.b. 4-Acetamido-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo

Una suspensión de 4-acetamido-5-cloro-2-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (2,61 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (5,23 mmol), ácido metilborónico (5,23 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (0,26 mmol) en THF (26 ml) se agitó en argón durante 2 h a 65 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo 3 veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-Sil<sup>TM</sup> de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 100/0 hasta 60/40 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

30 CL-EM (A):  $t_R = 0,77$  min,  $[M+H]^+$ : 241,90.

A.24.c. 4-Amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo

A una solución de 4-acetamido-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (2,25 mmol) en MeOH (14 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,48 mmol). La suspensión se agitó durante 3 días a TA, el MeOH se retiró por evaporación, y el residuo se repartió entre EtOAc y una solución 1 M de HCl. La fase acuosa se extrajo 2 veces con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-Sil<sup>TM</sup> de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 100/0 hasta 80/20 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

40 CL-EM (A):  $t_R = 0,81$  min,  $[M+H]^+$ : 200,12.

A.24.d. 4-Amino-5-cloro-3-yodo-2-metilbenzoato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo, con 4-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-clorobenzoato de metilo, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA.

45 CL-EM (A):  $t_R = 0,91$  min

RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)  $\delta$ : 7,76 (s, 1 H), 6,02 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H).

A.24.e. 4-Amino-5-cloro-2-metil-3-((trimetilsilil)etinil)benzoato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etinil)benzoato de metilo, con 4-amino-5-cloro-3-yodo-2-metilbenzoato de metilo reemplazando la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo.

50 CL-EM (A):  $t_R = 1,06$  min;  $[M+H]^+$ : 296,14.

A.24.f. 4-Amino-5-cloro-3-etinil-2-metilbenzoato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-etinilbenzoato de metilo, con 4-amino-5-cloro-2-metil-3-((trimetilsilil)etinil)benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etinil)benzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,88$  min;  $[M+H]^+$ : 224,03.

5 **A.24.g. 7-Cloro-4-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo, con 4-amino-5-cloro-3-etinil-2-metilbenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etinilbenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,86$  min,  $[M+H]^+$ : 223,46.

**A.24.h. Ácido 7-cloro-4-metil-1H-indol-5-carboxílico**

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 7-cloro-4-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,72$  min

RMN  $^1H$  (( $CD_3$ ) $_2SO$ )  $\delta$ : 12,62 (s, 1 H), 11,77 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,49 (dd,  $J_1 = J_2 = 2,8$  Hz, 1 H), 6,78 (dd,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 3,0$  Hz, 1 H), 2,75 (s, 3 H).

15 **A.25. Síntesis de ácido 7-metoxi-4-metil-1H-indol-5-carboxílico**

**A.25.a. 5-Metoxi-2-metil-4-nitrobenzonitrilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 2-cloro-6-metil-4-nitrobenzonitrilo, con 5-metoxi-2-metil-4-nitroanilina reemplazando la 2-cloro-6-metil-4-nitroanilina, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 85 °C y ON a TA.

20 CL-EM (A):  $t_R = 0,82$  min

RMN  $^1H$  (( $CD_3$ ) $_2SO$ )  $\delta$ : 8,00 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H).

**A.25.b. Ácido 5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzoico**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 2-cloro-6-metil-4-nitrobenzoico, con 5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzonitrilo reemplazando el 2-cloro-6-metil-4-nitrobenzonitrilo.

25 CL-EM (A):  $t_R = 0,82$  min

CL-EM (D\*):  $t_R = 0,17$  min;  $[M-H]^-$ : 210,19.

**A.25.c. 5-Metoxi-2-metil-4-nitrobenzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-clorobenzoato de metilo, con ácido 5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzoico reemplazando el ácido 4-amino-2-cloro-benzoico.

30 CL-EM (A):  $t_R = 0,85$  min

RMN  $^1H$  (( $CD_3$ ) $_2SO$ )  $\delta$ : 7,87 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H).

**A.25.d. 4-Amino-5-metoxi-2-metilbenzoato de metilo**

A una solución de 5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzoato de metilo (2.13 mmol) en MeOH (21 ml) se le añadió cinc en polvo (21,3 mmol) a TA, seguido por formiato de amonio (21,3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a TA, se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y una solución saturada de  $NaHCO_3$ . La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC usando DCM/MeOH desde 100/0 hasta 99/1 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo claro.

35 CL-EM (A):  $t_R = 0,71$  min;  $[M+H]^+$ : 196,15.

40 **A.25.e. 4-Amino-3-yodo-5-metoxi-2-metilbenzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo, con 4-amino-5-metoxi-2-metilbenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-clorobenzoato de metilo, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA.

CL-EM (A):  $t_R = 0,87$  min,  $[M+H]^+$ : 321,73.

45 **A.25.f. 4-Amino-5-metoxi-2-metil-3-((trimetilsilil)etinil)benzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etinil)benzoato de metilo, con 4-amino-3-yodo-5-metoxi-2-metilbenzoato de metilo reemplazando la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 1,01$  min;  $[M+H]^+$ : 292,21.

50 **A.25.g. 4-Amino-3-etinil-5-metoxi-2-metilbenzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-etinilbenzoato de metilo, con 4-amino-5-metoxi-2-metil-3-((trimetilsilil)etinil)benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etinil)benzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,83$  min;  $[M+H]^+$ : 220,13.

5 **A.25.h. 7-Metoxi-4-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo, con 4-amino-3-etinil-5-metoxi-2-metilbenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etinilbenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,81$  min;  $[M+H]^+$ : 220,07.

**A.25.i. Ácido 7-metoxi-4-metil-1H-indol-5-carboxílico**

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 7-metoxi-4-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,67$  min;  $[M+H]^+$ : 206,15.

**A.26. Síntesis de ácido 4-cloro-7-etoxi-1H-indol-5-carboxílico**

**A.26.a. 4-Amino-2-cloro-5-metoxibenzonitrilo**

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2,5-dimetilbenzonitrilo, con 4-bromo-5-cloro-2-metoxianilina reemplazando la 4-bromo-2,5-dimetilanilina, excepto que la mezcla de reacción se agitó ON a 110 °C.

CL-EM (A):  $t_R = 0,76$  min,  $[M+H]^+$ : 183,19.

**A.26.b. 4-Amino-2-cloro-3-yodo-5-metoxibenzonitrilo**

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-5-metoxibenzonitrilo reemplazando el 4-amino-2-clorobenzoato de metilo, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante 45 min a TA.

CL-EM (A):  $t_R = 0,86$  min

RMN  $^1H$  ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)  $\delta$ : 7,33 (s, 1 H), 6,11 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H).

25 **A.26.c. 4-Amino-2-cloro-5-metoxi-3-((trimetilsilil)etinil)benzonitrilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etinil)benzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-3-yodo-5-metoxibenzonitrilo reemplazando la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 1,00$  min;  $[M+H]^+$ : 279,04.

30 **A.26.d. 4-Amino-2-cloro-3-etinil-5-metoxibenzonitrilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-etinilbenzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-5-metoxi-3-((trimetilsilil)etinil)benzonitrilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etinil)benzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,82$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 248,23.

35 **A.26.e. 4-Cloro-7-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo, con 4-amino-2-cloro-3-etinil-5-metoxibenzonitrilo de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etinilbenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,83$  min  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 248,23.

RMN  $^1H$  ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)  $\delta$ : 12,23 (s, 1 H), 7,56 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 6,61 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1 H), 3,99 (s, 3 H).

40 **A.26.f. 4-Cloro-7-hidroxi-1H-indol-5-carbonitrilo**

A una solución de 4-cloro-7-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (2,53 mmol) en DCM (106 ml) se le añadió gota a gota una solución 1 M de BBr<sub>3</sub> en DCM (14,8 mmol) a -78 °C. La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 15 h a 45 °C y luego durante 4 h 30 a 55 °C. Se inactivó con MeOH (40 ml) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-Sil™ de Biotage) usando EtOAc/MeOH desde 100/0 hasta 90/10 para dar el compuesto del título en forma de sólido parduzco.

45 CL-EM (A):  $t_R = 0,75$  min

RMN  $^1H$  ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)  $\delta$ : 11,99 (s, 1 H), 10,69 (s, 1 H), 7,54 (dd,  $J_1 = J_2 = 2,8$  Hz, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,57 (m, 1 H).

**A.26.g. 4-Cloro-7-etoxi-1H-indol-5-carbonitrilo**

50 A una solución de 4-cloro-7-hidroxi-1H-indol-5-carbonitrilo (1,31 mmol) en DMF (2,6 ml) se le añadió, a 0 °C, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,58 mmol) y bromuro de etilo (1,44 mmol). La mezcla se agitó ON a TA, se inactivó con agua y se extrajo con

EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-Sil™ de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 100/0 hasta 50/50 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,88 min [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 262,10.

5 **A.26.h. Ácido 4-cloro-7-etoxi-1H-indol-5-carboxílico**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4,7-dimetil-1H-indol-5-carboxílico, con 4-cloro-7-etoxi-1H-indol-5-carbonitrilo reemplazando el 4,7-dimetil-1H-indol-5-carbonitrilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,73 min [M+H]<sup>+</sup>: 240,05.

**A.27. Síntesis de ácido 4-cloro-7-hidroxi-1H-indol-5-carboxílico**

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4,7-dimetil-1H-indol-5-carboxílico, con 4-cloro-7-hidroxi-1H-indol-5-carbonitrilo reemplazando el 4,7-dimetil-1H-indol-5-carbonitrilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,60 min; [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 253,02.

**A.28. Síntesis de ácido 4-cloro-7-propil-1H-indol-5-carboxílico**

**A.28.a. 4-Amino-2-cloro-5-propilbenzoato de metilo**

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-5-isobutilbenzoato de metilo, con ácido 1-propilborónico reemplazando el ácido (2-metilpropil)borónico.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,86 min [M+H]<sup>+</sup>: 228,15.

**A.28.b. 4-Amino-2-cloro-3-yodo-5-propilbenzoato de metilo**

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-5-propilbenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-clorobenzoato de metilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,94 min; [M+H]<sup>+</sup>: 353,66.

**A.28.c. 4-Amino-2-cloro-5-propil-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo**

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-3-yodo-5-propilbenzoato de metilo reemplazando la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 1,05 min; [M+H]<sup>+</sup>: 324,10.

**A.28.d. 4-Amino-2-cloro-3-etnil-5-propilbenzoato de metilo**

30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-5-propil-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,90 min; [M+H]<sup>+</sup>: 252,25.

**A.28.e. 4-Cloro-7-propil-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo, con 4-amino-2-cloro-3-etnil-5-propilbenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,91 min; [M+H]<sup>+</sup>: 252,21.

**A.28.f. Ácido 4-cloro-7-propil-1H-indol-5-carboxílico**

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 4-cloro-7-propil-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,78 min [M+H]<sup>+</sup>: 238,19.

**A.29. Síntesis de ácido 7-(2-(terc-butoxi)etoxi)-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico**

**A.29.a. 7-(2-(terc-Butoxi)etoxi)-4-cloro-1H-indol-5-carbonitrilo**

45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-cloro-7-etoxi-1H-indol-5-carbonitrilo, con 2-(2-bromoetoxi)-2-metilpropano reemplazando el bromuro de etilo, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante 8 h a 80 °C.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,94 min [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 334,12.

**A.29.b. Ácido 7-(2-(terc-butoxi)etoxi)-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4,7-dimetil-1H-indol-5-carboxílico, con 7-

(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-4-cloro-1H-indol-5-carbonitrilo reemplazando el 4,7-dimetil-1H-indol-5-carbonitrilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,80$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 353,16.

RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 12,86 (s muy a, 1 H), 11,74 (s, 1 H), 7,43 (dd,  $J_1 = J_2 = 2,7$  Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,58 (m, 1 H), 4,26 (m, 2 H), 3,74 (m, 2 H), 1,18 (s, 9 H).

### 5 **A.30. Síntesis de ácido 4,7-difluoro-1H-indol-5-carboxílico**

#### A.30.a. 2,5-Difluoro-4-nitrobenzoato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-clorobenzoato de metilo, con ácido 2,5-difluoro-4-nitrobenzoico reemplazando el ácido 4-amino-2-clorobenzoico.

CL-EM (A):  $t_R = 0,80$  min

10 RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 8,31 (dd,  $J_1 = 6,0$  Hz,  $J_2 = 9,7$  Hz, 1 H), 8,07 (dd,  $J_1 = 5,8$  Hz,  $J_2 = 10,9$  Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H).

#### A.30.b. 4-Amino-2,5-difluorobenzoato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-5-metoxi-2-metilbenzoato de metilo, con 2,5-difluoro-4-nitrobenzoato de metilo reemplazando el 5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,70$  min,  $[M+H]^+$ : 188,22.

#### 15 A.30.c. 4-Amino-2,5-difluoro-3-yodobenzoato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo, con 4-amino-2,5-difluorobenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-clorobenzoato de metilo, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA.

CL-EM (A):  $t_R = 0,81$  min

20 RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 7,52 (dd,  $J_1 = 6,7$  Hz,  $J_2 = 11,7$  Hz, 1 H), 6,43 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H).

#### A.30.d. 4-Amino-2,5-difluoro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo, con 4-amino-2,5-difluoro-3-yodobenzoato de metilo reemplazando la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo.

25 CL-EM (A):  $t_R = 0,98$  min;  $[M+H]^+$ : 284,22.

#### A.30.e. 4-Amino-3-etnil-2,5-difluorobenzoato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo, con 4-amino-2,5-difluoro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo.

30 CL-EM (A):  $t_R = 0,78$  min

RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 7,48 (dd,  $J_1 = 6,6$  Hz,  $J_2 = 11,8$  Hz, 1 H), 6,66 (s, 2 H), 4,80 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H).

#### A.30.f. 4,7-Difluoro-1H-indol-5-carboxilato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo, con 4-amino-3-etnil-2,5-difluorobenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo.

35 CL-EM (A):  $t_R = 0,79$  min,  $[M+H]^+$ : 212,21.

#### A.30.g. Ácido 4,7-difluoro-1H-indol-5-carboxílico

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 4,7-difluoro-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,64$  min

40 RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 12,96 (s, 1 H), 12,29 (s, 1 H), 7,56 (dd,  $J_1 = J_2 = 2,6$  Hz, 1 H), 7,32 (dd,  $J_1 = 4,9$  Hz,  $J_2 = 11,3$  Hz, 1 H), 6,73 (m, 1 H).

### **A.31. Síntesis de ácido 4-fluoro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico**

#### A.31.a. Ácido 2-fluoro-5-metoxi-4-nitrobenzoico

A una suspensión de ácido 2,5-difluoro-4-nitrobenzoico (2,46 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (12,3 mmol) en DMF se le añadió MeOH (16,5 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h 30 a TA. Se diluyó con agua, se acidificó con una solución 1 M de HCl hasta un pH=1-2 y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo claro.

CL-EM (A):  $t_R = 0,67$  min

RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 13,96 (s a, 1 H), 8,03 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1 H), 7,68 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H).

#### 50 A.31.b. 2-Fluoro-5-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-clorobenzoato de metilo, con ácido 2-fluoro-5-metoxi-4-nitrobenzoico reemplazando el ácido 4-amino-2-clorobenzoico.

CL-EM (A):  $t_R = 0,81$  min

RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 8,09 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1 H), 7,70 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H).

5 **A.31.c. 4-Amino-2-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-5-metoxi-2-metilbenzoato de metilo, con 2-fluoro-5-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo reemplazando el 5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,70$  min,  $[M+H]^+$ : 200,19.

**A.31.d. 4-Amino-2-fluoro-3-yodo-5-metoxibenzoato de metilo**

- 10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo, con 4-amino-2-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-clorobenzoato de metilo, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA.  
CL-EM (A):  $t_R = 0,83$  min,  $[M+H]^+$ : 325,97.

**A.31.e. 4-Amino-2-fluoro-5-metoxi-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo**

- 15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo, con 4-amino-2-fluoro-3-yodo-5-metoxi benzoato de metilo reemplazando la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo.  
CL-EM (A):  $t_R = 0,97$  min;  $[M+H]^+$ : 296,03.

**A.31.f. 4-Amino-3-etnil-2-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo**

- 20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo, con 4-amino-2-fluoro-5-metoxi-3-((trimetilsilil)etnil) benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo.  
CL-EM (A):  $t_R = 0,78$  min;  $[M+H]^+$ : 223,92.

**A.31.g. 4-Fluoro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

- 25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo, con 4-amino-3-etnil-2-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo.  
CL-EM (A):  $t_R = 0,78$  min,  $[M+H]^+$ : 223,76.  
RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 11,96 (s, 1 H), 7,41 (dd,  $J_1 = J_2 = 2,6$  Hz, 1 H), 6,99 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1 H), 6,62 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H).

30 **A.31.h. Ácido 4-fluoro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 4-fluoro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo.  
CL-EM (A):  $t_R = 0,64$  min,  $[M+H]^+$ : 210,15.

**A.32. Síntesis de ácido 4-cloro-7-(2-etoxietil)-1H-indol-5-carboxílico**

35 **A.32.a. 4-Amino-2-cloro-5-(2-etoxivinil)benzoato de metilo**

A una mezcla de 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo (1,05 mmol), KOH (2,1 mmol) Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,08 mmol) se le añadió, en argón, CH<sub>3</sub>CN (10 ml) y pinacol éster del ácido trans-2-etoxivinilborónico (2,1 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a 70 °C en un vial cerrado herméticamente, se inactivó con una solución al 10 % de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-Sil<sup>TM</sup> de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 100/0 hasta 27/63 para dar el compuesto del título en forma de aceite color pardo.

- 40 CL-EM (A):  $t_R = 0,85$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 297,04.

**A.32.b. 4-Amino-2-cloro-5-(2-etoxietil)benzoato de metilo**

- 45 A una solución de 4-amino-2-cloro-5-(2-etoxivinil)benzoato de metilo (0,63 mmol) en EtOH (4,2 ml) se le añadió óxido de platino (IV) (0,13 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 3 h, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-Sil<sup>TM</sup> de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 100/0 hasta 63/37 para dar el compuesto del título en forma de aceite color parduzco.  
CL-EM (A):  $t_R = 0,81$  min,  $[M+H]^+$ : 257,95.

50 **A.32.c. 4-Amino-2-cloro-5-(2-etoxietil)-3-yodobenzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-5-(2-etoxietil)benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-clorobenzoato de metilo, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA.  
CL-EM (A):  $t_R = 0,91$  min,  $[M+H]^+$ : 384,10.

5 **A.32.d. 4-Amino-2-cloro-5-(2-etoxietil)-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-5-(2-etoxietil)-3-yodobenzoato de metilo reemplazando la mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo.  
CL-EM (A):  $t_R = 1,05$  min;  $[M+H]^+$ : 353,87.

10 **A.32.e. 4-Amino-2-cloro-5-(2-etoxietil)-3-etnilbenzoato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo, con 4-amino-2-cloro-5-(2-etoxietil)-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo.  
CL-EM (A):  $t_R = 0,87$  min;  $[M+H]^+$ : 282,15.

15 **A.32.f. 4-Cloro-7-(2-etoxietil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo, con 4-amino-2-cloro-5-(2-etoxietil)-3-etnilbenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo.  
CL-EM (A):  $t_R = 0,87$  min,  $[M+H]^+$ : 282,14.

20 RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 11,77 (s, 1 H), 7,55 (dd,  $J_1 = J_2 = 2,8$  Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 6,63 (dd,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 3,1$  Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,66 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,45 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,12 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2 H), 1,09 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H).

**A.32.g. Ácido 4-cloro-7-(2-etoxietil)-1H-indol-5-carboxílico**

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 4-cloro-7-(2-etoxietil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo.  
CL-EM (A):  $t_R = 0,74$  min,  $[M+H]^+$ : 268,03.

**A.33. Síntesis de ácido 4-cloro-7-(2-metoxipropan-2-il)-1H-indol-5-carboxílico**

**A.33.a. 4-Cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

30 A una solución de 7-acetil-4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo (0,56 mmol) en THF (11 ml) se le añadió gota a gota a  $-10$  °C una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (1,12 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a TA, y se añadió una cantidad adicional de una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (1,12 mmol) a  $-10$  °C. La mezcla se agitó adicionalmente durante 1 h a TA y se enfrió hasta 0 °C. Se inactivó con una solución saturada de  $NH_4Cl$  y se extrajo 3 veces con EtOAc. La fase orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Isolute™ Silica II de Biotage) usando DCM/MeOH desde 100/0 hasta 99/1 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color gris.  
35 CL-EM (A):  $t_R = 0,79$  min;  $[M+H]^+$ : 268,15.

**A.33.b. 4-Cloro-7-(2-metoxipropan-2-il)-1H-indol-5-carboxilato de metilo**

40 A una solución de 4-cloro-7-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-indol-5-carboxilato de metilo (0,39 mmol) en THF (1 ml) se le añadió a 0 °C una suspensión al 60 % de NaH en aceite mineral (1,18 mmol), seguida por yoduro de metilo (0,39 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C, ON a TA y se enfrió hasta 0 °C. Se inactivó con una solución saturada de  $NaHCO_3$  y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CL-EM preparativa usando el procedimiento II para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

45 CL-EM (A):  $t_R = 0,88$  min  
RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 11,25 (s a, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,45 (dd,  $J_1 = J_2 = 2,9$  Hz, 1 H), 6,64 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 1,61 (s, 6 H).

**A.33.c. Ácido 4-cloro-7-(2-metoxipropan-2-il)-1H-indol-5-carboxílico**

50 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico, con 4-cloro-7-(2-metoxipropan-2-il)-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo.  
CL-EM (A):  $t_R = 0,75$  min

**B. Síntesis de aminas**



**B.1. Síntesis de (1-aminometil)cicloheptanol**

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el documento WO2012/114268.

**B.2. Síntesis de 1-(aminometil)-4,4-difluorociclohexanol**

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el documento WO2012/114268.

**5 B.3. Síntesis de clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4,4-difluorociclohexil)etanol****B.3.a. 2-((terc-Butoxicarbonil)amino)-2-(4-hidroxiciclohexil)acetato de (S)-metilo**

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14(1), 43-46.

**B.3.b. 2-((terc-Butoxicarbonil)amino)-2-(4-oxociclohexil)acetato de (S)-metilo**

10 A una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-hidroxiciclohexil)acetato de (S)-metilo (4,7 g) en DCM (45 ml) se le añadió gota a gota una solución al 15 % de DMP en DCM (51 ml, 1,5 eq.). La mezcla se agitó ON a TA, se diluyó con DCM, y se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Hept/EtOAc 1/1) para dar 4,6 g del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,64 min; [M+H]<sup>+</sup>: 286,03.

**15 B.3.c. 2-((terc-Butoxicarbonil)amino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acetato de (S)-metilo**

A una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-oxociclohexil)acetato de (S)-metilo (4,6 g) en DCM (45 ml) se le añadió lentamente a 0 °C una solución al 50 % de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre en THF (26 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C y ON a TA, y se inactivó a 0 °C con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrajo con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Hept/EtOAc 2/1) para dar 4,0 g del compuesto del título en forma de aceite color amarillo claro.

CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,81 min; [M+H]<sup>+</sup>: 308,08.

**B.3.d. (1-(4,4-Difluorociclohexil)-2-hidroxietil)carbamato de (S)-terc-butilo**

25 A una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acetato de (S)-metilo (4,1 g) en EtOH (54 ml) se le añadió lentamente a 0 °C CaCl<sub>2</sub> (27 mg), THF (18 ml) y NaBH<sub>4</sub> (2 g). La mezcla se agitó durante 3 h a 0 °C y se inactivó con una solución de ácido cítrico. Se extrajo con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Hept/EtOAc 1/1) para dar 1,8 g del compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,69 min; [M+H]<sup>+</sup>: 280,01.

**30 B.3.e Clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4,4-difluorociclohexil)etanol**

A una solución de (1-(4,4-difluorociclohexil)-2-hidroxietil)carbamato de (S)-terc-butilo (1,8 g) en EtOAc (25 ml) se le añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (6,5 ml). La mezcla se agitó durante 24 h a TA, se concentró al vacío y se secó a HV para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,31 min; [M+H]<sup>+</sup>: 180,18.

**35 B.4. Síntesis de 2-amino-2-cicloheptiletanol****B.4.a Éster terc-butílico del ácido 2-amino-2-cicloheptilacético**

40 A una solución de éster terc-butílico de N-(difenilmetil)glicerina (6,83 mmol) y bromuro de (R)-4,4-dibutil-2,6-bis(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidro-3H-dinaftol[7,6,1,2-cde]azepinio (6,84 μmol) en 45 ml de tolueno se le añadió secuencialmente bromuro de cicloheptilo (8,2 mmol) y CsOH H<sub>2</sub>O (34,2 mmol) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 10 min y luego a TA durante 4 días. Se añadió otra porción de bromuro de (R)-4,4-dibutil-2,6-bis(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidro-3H-dinaftol[7,6,1,2-cde]azepinio (6,84 μmol) y se siguió agitando a TA durante 24 h más. La reacción se inactivó con agua y se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se concentraron, y el residuo se redisolvió en 100 ml de THF. Se añadió 100 ml de una solución 0,5 M de ácido cítrico, y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se concentró hasta la mitad de su volumen y se extrajo 2 veces con Et<sub>2</sub>O. La capa acuosa se basificó con NaHCO<sub>3</sub> sólido y se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para obtener el producto deseado en forma de aceite color amarillo.

45 CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,61 min; [M+H]<sup>+</sup>: 228,29.

**B.4.b. 2-Amino-2-cicloheptiletanol**

50 A una solución de 3,43 ml de LiAlH<sub>4</sub> (1 M en THF) en 8 ml de THF se le añadió una solución de éster terc-butílico

del ácido 2-amino-2-cicloheptilacético (1,72 mmol) en 3 ml de THF a 0 °C. El baño de hielo se retiró, y se siguió agitando a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con agua y una solución 1 M de NaOH, se filtró sobre un lecho de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se basificó con una solución 1 M de NaOH hasta un pH 8-9 y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para obtener el producto en bruto en forma de aceite color amarillo. El producto en bruto se disolvió en 3 ml de Et<sub>2</sub>O, y se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano gota a gota a 0 °C. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó al vacío para dar la correspondiente sal de HCl en forma de sólido de color amarillo.

CL-EM (B):  $t_R = 0,39$  min; [M+H]<sup>+</sup>: 158,14.

## 10 **B.5. Síntesis de (1-(hetero)aril)cicloalquil)metanamina**

### B.5.a. Síntesis de 2-(hetero)arilcianoacetato

Estos compuestos se sintetizaron de acuerdo con *J. Org. Chem.*, 2008, 73 (4), 1643-1645.

#### B.5.a.1. 2-Ciano-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)acetato de metilo

15 A una suspensión de KO<sup>t</sup>Bu (618 mg) en dioxano (10 ml) se le añadió metilcianoacetato (0,194 ml), 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (500 mg), seguida por una solución de Pd(OAc)<sub>2</sub> (30 mg) y dppf (98 mg) en dioxano (2 ml). La mezcla se enjuagó con argón, y el vial se selló y se calentó ON a 90 °C. Se inactivó con una solución acuosa 2 M de AcOH y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (KP-SiITM de Biotage) usando EtOAc/MeOH desde 1/0 hasta 8/2 para dar el compuesto del título en forma de aceite color pardo (303 mg).

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,04 (s, 2 H), 4,90 (s, 1 H), 3,92 (s, 3 H).

#### B.5.a.2. 2-Ciano-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acetato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 2-ciano-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)acetato de metilo, con 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina reemplazando la 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina, excepto que la mezcla se calentó durante 1 h a 70 °C.

25 CL-EM (B):  $t_R = 0,66$  min; [M+ H]<sup>+</sup>: 245,13.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,81 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1 H), 8,05 (m, 1 H), 7,79 (dd,  $J_1 = 8,2$  Hz,  $J_2 = 0,6$  Hz, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H).

### B.5.b. Síntesis de 2-(hetero)arilacetónitrilo

#### B.5.b.1. 2-(2-(Trifluorometil)pirimidin-5-il)acetónitrilo

30 A una solución de 2-ciano-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)acetato de metilo (330 mg) en DMSO/agua 9/1 (1,5 ml) se le añadió LiCl (231 mg). La mezcla se calentó hasta 140 °C durante 30 min en condiciones de microondas, se vertió sobre agua y se extrajo 2 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (KP-NH<sup>TM</sup> de Biotage) usando DCM/MeOH desde 99/1 hasta 95/5 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo (96 mg).

35 CL-EM (B):  $t_R = 0,51$  min

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,94 (s, 2 H), 3,89 (s, 2 H).

#### B.5.b.2. 2-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)acetónitrilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)acetónitrilo, con 2-ciano-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acetato de metilo reemplazando el 2-ciano-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)acetato de metilo, excepto que la mezcla se calentó durante 1 h a 70 °C.

40 CL-EM (B):  $t_R = 0,57$  min; [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 228,17.

#### A.1.a.1. 2-(2-Metipirimidin-5-il)acetónitrilo

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133, 6948-6951.

45 A una solución de 5-bromo-2-metilpirimidina (5,78 mmol) y pinacol éster del ácido 4-isoxazoleborónico (6,07 mmol) en DMSO (40 ml) se le añadió una solución de fluoruro de potasio (17,30 mmol) en agua (17 ml). La mezcla se enjuagó con argón, se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (0,58 mmol), y la mezcla se calentó durante 48 h a 130 °C. Se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se repartió entre agua y EtOAc, y la fase acuosa se extrajo 2 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC usando DCM/MeOH desde 1/0 hasta 95/5 para dar el compuesto del título en forma de aceite color pardo.

50 CL-EM (A):  $t_R = 0,43$  min; [M+ H]<sup>+</sup>: 134,10.

### B.5.c. Alquilación (procedimiento general III)

- 5 A una solución de 2-(hetero)arilacetoniitrilo (0,51 mmol) y  $\alpha,\omega$ -dibromoalcano (0,51 mmol) en THF/DMSO 1/1 (6 ml) se le añadió en porciones a 0 °C una suspensión al 60 % de NaH en aceite mineral (1,07 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 2 h. Se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (KP-NH<sup>TM</sup> de Biotage) usando DCM/MeOH desde 99/1 hasta 90/10 para dar los 1-(hetero)arilcicloalquilcarbonitrilos deseados, los cuales se enumeran en la tabla a continuación.

Nombre	CL-EM		
	tipo	t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)ciclohexancarbonitrilo	B	0,80	Sin ionización
1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexancarbonitrilo	B	0,78	221,20
1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexancarbonitrilo	B	0,83	255,20
1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohexancarbonitrilo	B	0,95	Sin ionización
1-(piridin-3-il)ciclohexancarbonitrilo	B	0,44	187,29
1-(piridin-3-il)ciclopentancarbonitrilo	B	0,35	173,07
1-(piridin-3-il)cicloheptancarbonitrilo	B	0,50	201,20
1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexancarbonitrilo	A	0,73	202,08

#### B.5.d. Hidrogenación de nitrilo (procedimiento general IV)

- 10 A una solución del 1-(hetero)arilcicloalquilcarbonitrilo (0,47 mmol) del paso anterior en una solución 7 M de  $NH_3$  en MeOH (0,57 ml) se le añadió níquel de Raney Actimet M. La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 2 h. Se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH y se concentró al vacío para dar las 1-(hetero)arilcicloalquilmetanaminas deseadas, que se enumeran en la tabla a continuación.

Nombre	CL-EM		
	tipo	t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)ciclohexil)metanamina	B	0,51	[M+CH <sub>3</sub> CN+H] <sup>+</sup> : 301,09
(1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexil)metanamina	B	0,47	225,27
(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclohexil)metanamina	B	0,53	259,22
(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)metanamina	B	0,65	257,96
(1-(piridin-3-il)ciclohexil)metanamina	B	0,26	191,31
(1-(piridin-3-il)ciclopentil)metanamina	B	0,20	177,32
(1-(piridin-3-il)cicloheptil)metanamina	B	0,32	205,28
(1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil)metanamina	A	0,45	206,13

#### 15 B.5.e. Síntesis de (4,4-difluoro-1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexil)metanamina

##### B.5.e.1. 5-(6-Cloropiridin-3-il)-5-ciano-2-hidroxiciclohex-1-enecarboxilato de metilo

- 20 A una solución de 2-(6-cloro-3-piridinil)acetoniitrilo (13,1 mmol) en 35 ml de THF se le añadió metilacrilato (26,2 mmol) y KOtBu (15,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se acidificó con una solución 1 N de HCl y luego se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron al vacío. La purificación con CC (KP-SILTM de Biotage) usando Hept/EtOAc (90/10 a 50/50) dar el compuesto deseado en forma de sólido de color blanco.

CL-EM (B):  $t_R = 0,74$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 334,03.

B.5.e.2. 1-(6-Cloropiridin-3-il)-4-oxociclohexancarboxitrilo

5 Una mezcla de 5-(6-cloropiridin-3-il)-5-ciano-2-hidroxiciclohex-1-enecarboxilato de metilo (10,6 mmol) y LiCl (21,1 mmol) en 15 ml de DMSO húmedo se calentó hasta 120 °C en condiciones de microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron al vacío. La purificación con CC (KP-SILTM de Biotage) usando Hept/EtOAc (95/5 a 20/80) da el compuesto deseado en forma de sólido de color amarillo. CL-EM (B):  $t_R = 0,56$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 276,12.

B.5.e.3. 1-(6-Cloropiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexancarboxitrilo

10 Una solución de 1-(6-cloropiridin-3-il)-4-oxociclohexancarboxitrilo (3,89 mmol) en 4 ml de DCM se enfrió hasta -78 °C, se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (7,78 mmol) gota a gota, y la mezcla se agitó durante 24 h, permitiendo que lentamente alcanzara TA. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  bajo enfriamiento con hielo y se diluyó con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró al vacío. La purificación con CC (KP-SILTM de Biotage) usando Hept/EtOAc (90/10 a 50/50) da el compuesto deseado en forma de sólido de color beis. CL-EM (B):  $t_R = 0,74$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 298,00.

B.5.e.4. (4,4-Difluoro-1-(6-cloropiridin-3-il)ciclohexil)metanamina

20 Una solución de 1-(6-cloropiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexancarboxitrilo (2,02 mmol) en 20 ml de THF se añadió a una solución de  $BH_3$  en THF (6,07 mmol, 1 M). Tras calentar hasta el reflujo durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo antes de añadir lentamente una solución 2 N de HCl. La mezcla luego se calentó hasta el reflujo durante otros 20 min. La mezcla de reacción se lavó con DCM, se basificó con una solución 1 N de NaOH y se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron al vacío para dar el producto deseado en forma de aceite color amarillo. CL-EM (B):  $t_R = 0,46$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 302,03.

25 **B.5.f. Síntesis de (1-(4-clorofenil)ciclohexil)metanamina**

A una solución 1 M de complejo  $BH_3 \cdot THF$  (6,8 ml) se le añadió una solución de 1-(4-clorofenil)-1-ciclohexancarboxitrilo (500 mg) en THF anhidro (23 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 h, se acidificó a TA con una solución 2 M de HCl (14 ml) y se sometió a reflujo durante 20 min. Se lavó con DCM, se basificó con una solución 1 M de NaOH y se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite color amarillo (275 mg). CL-EM (B):  $t_R = 0,61$  min;  $[M+H]^+$ : 224,24.

**B.5.g. Síntesis de (4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil)metanamina**

B.5.g.1. 5-Ciano-2-hidroxi-5-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohex-1-enecarboxilato de metilo

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 5-(6-cloropiridin-3-il)-5-ciano-2-hidroxiciclohex-1-enecarboxilato de metilo, con 2-(2-metilpirimidin-5-il)acetnitrilo reemplazando el 2-(6-cloro-3-piridinil)acetnitrilo. CL-EM (A):  $t_R = 0,73$  min;  $[M+H]^+$ : 273,93.

B.5.g.2. 1-(2-Metilpirimidin-5-il)-4-oxociclohexancarboxitrilo

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 1-(6-cloropiridin-3-il)-4-oxociclohexancarboxitrilo, con 5-ciano-2-hidroxi-5-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohex-1-enecarboxilato de metilo reemplazando el 5-(6-cloropiridin-3-il)-5-ciano-2-hidroxiciclohex-1-enecarboxilato de metilo. CL-EM (A):  $t_R = 0,53$  min;  $[M+H]^+$ : 216,16.

B.5.g.3. 4,4-Difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexancarboxitrilo

45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 1-(6-cloropiridin-3-il)-4,4-difluorociclohexancarboxitrilo, con 1-(2-metilpirimidin-5-il)-4-oxociclohexan-carboxitrilo reemplazando el 1-(6-cloropiridin-3-il)-4-oxociclohexancarboxitrilo. CL-EM (A):  $t_R = 0,71$  min;  $[M+H]^+$ : 238,11.

B.5.g.4. (4,4-Difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexil)metanamina

50 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general IV (hidrogenación de nitrilos), incluyendo 4,4-difluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)ciclohexancarboxitrilo. CL-EM (A):  $t_R = 0,45$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 283,14.

**B.6. Síntesis de (1-aminometil)ciclopentanol**

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el documento WO2012/114268.

**B.7. Síntesis de (1-aminometil)ciclooctanol**

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el documento WO2012/114268.

**B.8. Síntesis de (1-metoxiciclohexil)metanamina**

5 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el documento WO2012/114268.

**PREPARACIÓN DE EJEMPLOS**

A. Síntesis de compuestos de fórmula I (procedimiento general V)

10 A una solución del respectivo precursor de ácido carboxílico (II) (0,23 mmol) en una mezcla de DCM/DMF (0,4 ml) se le añadió consecutivamente DIPEA (0,69 mmol), HOBt (0,28 mmol) y EDC.HCl (0,28 mmol), seguidos por una solución del respectivo precursor de amina (III) (0,25 mmol) en DCM (0,1 ml). La mezcla se agitó ON a TA, se diluyó con DCM y se lavó 2 veces con una solución 5 % de KHSO<sub>4</sub> (para un producto no básico), con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando condiciones que se detallan en la tabla a continuación. Todos los compuestos de la siguiente tabla se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento general antes mencionado, excepto los compuestos marcados como "véase a continuación bajo la Sección B"; tales compuestos se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos específicos proporcionados en la Sección "B. Pasos Post-Acoplamiento de Amida", a continuación.

15

Compuesto	Nombre	Método de purificación		CL-EM	
		tipo	t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>	
Ejemplo 1	((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	B	0,69	321,11	
Ejemplo 2	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	B	0,62	307,14	
Ejemplo 3	(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	B	0,68	321,00	
Ejemplo 4	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	B	0,62	343,11	
Ejemplo 5	[(S)-1-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	B	0,63	357,11	
Ejemplo 6	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1-metil-1H-indol-5-carboxílico	B	0,68	321,10	
Ejemplo 7	((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-cloro-1-metil-1H-indol-5-carboxílico	B	0,74	335,04	
Ejemplo 8	((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-cloro-3-formil-1H-indol-5-carboxílico	B	0,59	349,19	
Ejemplo 9	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-3-formil-1H-indol-5-carboxílico	B	0,53	335,12	
Ejemplo 10	(1-cicloheptil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	B	0,74	335,19	
Ejemplo 11	[1-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	C	0,90	436,90	
Ejemplo 12	[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	C	0,89	401,65	
Ejemplo 13	[1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	B	0,87	436,29	
Ejemplo 14	[1-(6-cloro-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	B	0,78	437,86	
Ejemplo 15	[1-(4-cloro-fenil)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	B	0,97	400,91	
Ejemplo 16	[1-(4-trifluorometil-fenil)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	B	0,97	434,86	
Ejemplo 17	(1-piridin-3-il-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	B	0,54	367,99	
Ejemplo 18	(1-piridin-3-il-ciclopentilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	B	0,51	353,77	

Compuesto	Nombre	Método de purificación	CL-EM			
			tipo	t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>	
Ejemplo 19	(1-piridin-3-il-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-1H-indol-5-carboxílico		e	B	0,58	381,98
Ejemplo 20	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico		a+VII	A	0,76	321,18
Ejemplo 21	(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico		véase a continuación en la Sección B			
Ejemplo 22	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-2-metil-1H-indol-5-carboxílico		a	A	0,76	321,25
Ejemplo 23	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-yodo-3-metilsulfamilo-1H-indol-5-carboxílico		VII	A	0,84	478,78
Ejemplo 24	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico		a+VII	A	0,76	357,10
Ejemplo 25	(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico		precipitado de MeCN	A	0,80	335,04
Ejemplo 26	(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-3-fluoro-1H-indol-5-carboxílico		VII+c	A	0,78	338,99
Ejemplo 27	(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-Metoxi-1H-indol-5-carboxílico		a	A	0,76	317,29
Ejemplo 28	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 3,4-Dicloro-1H-indol-5-carboxílico		e	A	0,77	340,90
Ejemplo 29	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico		VI	A	0,77	351,91
Ejemplo 30	Éster metílico del ácido 1-[(4-cloro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-metil]-ciclohexanecarboxílico		a	A	0,85	348,94
Ejemplo 31	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-1H-indol-5-carboxílico		véase a continuación en la Sección B			
Ejemplo 32	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-Amino-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico		véase a continuación en la Sección B			
Ejemplo 33	(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-3-metil-1H-indol-5-carboxílico		c	A	0,80	335,15
Ejemplo 34	(1-carbamoil-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-1H-indol-5-carboxílico		véase a continuación en la Sección B			
Ejemplo 35	(1-metilcarbamoil-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-1H-indol-5-carboxílico		véase a continuación en la Sección B			
Ejemplo 36	(1-ciano-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-1H-indol-5-carboxílico		véase a continuación en la Sección B			
Ejemplo 37	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido (1-[(4-cloro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-metil]-ciclohexil)-carbámico		precipitado de MeCN	A	0,90	406,08

Compuesto	Nombre	Método de purificación	CL-EM			
			tipo	t <sub>r</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>	
Ejemplo 38	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4,6-Dicloro-1H-indol-5-carboxílico		VI+c	A	0,76	376,92
Ejemplo 39	(1-amino-ciclohexilmetil)-amida del ácido, clorhidrato 4-Cloro-1H-indol-5-carboxílico		véase a continuación en la Sección B			
Ejemplo 40	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-6-metil-1H-indol-5-carboxílico		e+c+VI	A	0,74	321,16
Ejemplo 41	(1-hidroxi-ciclopentilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-1H-indol-5-carboxílico		5	E	0,78	292,99
Ejemplo 42	(1-hidroxi-ciclooctilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-1H-indol-5-carboxílico		2	E	1,06	335,04
Ejemplo 43	(1-metoxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-1H-indol-5-carboxílico		2	E	1,12	321,02
Ejemplo 44	((S)-1-ciclohexil-etil)-amida 4-Cloro-1H-indol-5-carboxílico		3	E	1,28	305,02
Ejemplo 45	((R)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 4-Cloro-1H-indol-5-carboxílico		3	E	1,28	305,01
Ejemplo 46	(1-acetilamino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-1H-indol-5-carboxílico		véase a continuación en la Sección B			
Ejemplo 47	(1-metansulfonilamino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-1H-indol-5-carboxílico		véase a continuación en la Sección B			
Ejemplo 48	(1-dimetilamino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-1H-indol-5-carboxílico		véase a continuación en la Sección B			
Ejemplo 49	(1-benzilamino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-1H-indol-5-carboxílico		véase a continuación en la Sección B			
Ejemplo 50	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 3-Bromo-4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico		VII	A	0,83	398,78
Ejemplo 51	Éster metílico del ácido (1-[(4-cloro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-metil)-ciclohexilsulfamoyl)-acético		véase a continuación en la Sección B			
Ejemplo 52	(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-isobutil-1H-indol-5-carboxílico		II	A	0,90	376,94
Ejemplo 53	(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-(3-metoxi-propil)-1H-indol-5-carboxílico		b	A	0,83	393,05
Ejemplo 54	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-isobutil-1H-indol-5-carboxílico		b	A	0,87	398,97
Ejemplo 55	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-(3-metoxi-propil)-1H-indol-5-carboxílico		b	A	0,80	415,03
Ejemplo 56	[1-(2-hidroxi-ethanesulfonilamino)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-Cloro-1H-indol-5-carboxílico		véase a continuación en la Sección B			

(continuación)



Compuesto		Nombre	Método de purificación	CL-EM		
				tipo	t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
Ejemplo 57	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Metil-1H-indol-5-carboxílico	d	A	0,70	287,18	
Ejemplo 58	[1-(2-metil-pirimidin-5-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-Cloro-1H-indol-5-carboxílico	precipitado de MeCN	A	0,76	382,98	
Ejemplo 59	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico	b	A	0,76	372,88	
Ejemplo 60	[4,4-difluoro-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-Cloro-1H-indol-5-carboxílico	b+e	A	0,76	418,89	
Ejemplo 61	[4,4-difluoro-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-Cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico	c	A	0,79	432,90	
Ejemplo 62	[1-(2-metil-pirimidin-5-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-Cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico	b	A	0,79	397,01	
Ejemplo 63	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4,7-Dimetil-1H-indol-5-carboxílico	b	A	0,75	336,98	
Ejemplo 64	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Metil-1H-indol-5-carboxílico	b+a	A	0,72	322,95	
Ejemplo 65	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Etil-1H-indol-5-carboxílico	d	A	0,76	337,08	
Ejemplo 66	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-Acetil-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	b	A	0,77	384,97	
Ejemplo 67	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido rac-4-Cloro-7-(1-hidroxi-etil)-1H-indol-5-carboxílico	véase a continuación en la Sección B				
Ejemplo 68	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-indol-5-carboxílico	véase a continuación en la Sección B				
Ejemplo 69	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-Metil-4-trifluorometil-1H-indol-5-carboxílico	b	A	0,79	354,96	
Ejemplo 70	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-Metil-4-trifluorometil-1H-indol-5-carboxílico	b	A	0,80	391,02	
Ejemplo 71	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4,7-Dimetil-1H-indol-5-carboxílico	b	A	0,74	301,13	
Ejemplo 72	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-etil-1H-indol-5-carboxílico	b	A	0,80	335,02	
Ejemplo 73	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-etil-1H-indol-5-carboxílico	b	A	0,80	370,94	
Ejemplo 74	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-Cloro-4-metil-1H-indol-5-carboxílico	b	A	0,77	321,04	

Compuesto		Nombre	Método de purificación	CL-EM		
				tipo	tr (min)	[M+H] <sup>+</sup>
Ejemplo 75	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-Cloro-4-metil-1H-indol-5-carboxílico	b	A	0,78	356,95	
Ejemplo 76	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico	b	A	0,76	336,98	
Ejemplo 77	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-Metoxi-4-metil-1H-indol-5-carboxílico	b-e	A	0,74	353,14	
Ejemplo 78	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-Metoxi-4-metil-1H-indol-5-carboxílico	b-e	A	0,73	317,09	
Ejemplo 79	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-etoxi-1H-indol-5-carboxílico	b	A	0,80	350,92	
Ejemplo 80	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-hidroxi-1H-indol-5-carboxílico	VIII	A	0,71	359,03	
Ejemplo 81	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-etoxi-1H-indol-5-carboxílico	precipitado de DCM	A	0,80	387,27	
Ejemplo 82	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-propil-1H-indol-5-carboxílico	b	A	0,84	349,21	
Ejemplo 83	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-propil-1H-indol-5-carboxílico	b	A	0,84	385,19	
Ejemplo 84	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-(2-terc-Butoxi-etoxi)-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	b	A	0,86	423,07	
Ejemplo 85	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-(2-terc-Butoxi-etoxi)-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	VII	A	0,86	459,03	
Ejemplo 86	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-(2-hidroxi-etoxi)-1H-indol-5-carboxílico	véase a continuación en la Sección B				
Ejemplo 87	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-(2-hidroxi-etoxi)-1H-indol-5-carboxílico	véase a continuación en la Sección B				
Ejemplo 88	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-Acetil-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	d	A	0,76	349,20	
Ejemplo 89	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-indol-5-carboxílico	véase a continuación en la Sección B				
Ejemplo 90	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4,7-Difluoro-1H-indol-5-carboxílico	b	A	0,76	309,21	
Ejemplo 91	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4,7-Difluoro-1H-indol-5-carboxílico	b	A	0,77	345,23	
Ejemplo 92	(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Fluoro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico	b	A	0,76	321,09	
Ejemplo 93	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Fluoro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico	b	A	0,77	357,04	

(continuación)

Compuesto	Nombre	Método de purificación	CL-EM		
			tipo	t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
Ejemplo 94	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-(2-etoxi-etil)-1H-indol-5-carboxílico		g	A 0,81	415,23
Ejemplo 95	(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-Cloro-7-(1-metoxi-1-metil-etil)-1H-indol-5-carboxílico		d	A 0,82	415,21

## B. Pasos post-acoplamiento de amida

**Ejemplo 21** (1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-2-hidroxi-1H-indol-5-carboxílico*21.1. 3,3-Dibromo-4-cloro-N-((1-hidroxicicloheptil)metil)-2-oxoindolin-5-carboxamida*

5 A una suspensión de (1-hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (Ejemplo 3) (0,143 mmol) en *tert*-butanol (0,3 ml) se le añadió tribromuro de piridinio (0,456 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a TA, se concentró al vacío, y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se precipitó a partir de CH<sub>3</sub>CN/DMF, y el sólido se lavó con EtOH para dar el compuesto del título en forma de sólido amarillento.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,78 min; [M+H]<sup>+</sup>: 494,94.

10 *21.2 (1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-2-hidroxi-1H-indol-5-carboxílico*

A una suspensión de 3,3-dibromo-4-cloro-N-((1-hidroxicicloheptil)metil)-2-oxoindolin-5-carboxamida (intermediario 21.1) (0,036 mmol) en AcOH (0,33 ml) se le añadió en porciones cinc en polvo (0,364 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min a TA, se filtró sobre un lecho de Celite, y la torta se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto se purificó por CC usando EtOAc para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

15 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,65 min; [M+H]<sup>+</sup>: 337,04.

**Ejemplo 31** (1-Hidroximetil-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico

20 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,172 mmol de una solución 1 M en THF) en THF (0,5 ml) se le añadió gota a gota a 0 °C una solución de éster metílico del ácido 1-[[4-cloro-1H-indol-5-carbonil]-amino]-metil]-ciclohexancarboxílico (Ejemplo 30) (0,086 mmol) en THF (0,2 ml). La mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C y 1 h a TA, se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición consecutiva de agua (0,043 ml) y de una solución acuosa 1 M de NaOH (0,043 ml). Se extrajo 3 veces con EtOAc y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC usando DCM/MeOH 95/5 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

25 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,79 min; [M+H]<sup>+</sup>: 321,17.

**Ejemplo 32** (1-Hidroxi-ciclohexilo metil)-amida del ácido 7-amino-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico

30 A una solución de (1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico (Ejemplo 29) (0,043 mmol) en DMF (0,085 ml) se le añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (0,128 mmol). La mezcla se agitó ON a TA y se inactivó con agua. Se basificó con una solución 1 M de NaOH y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CL-EM preparativa usando el procedimiento IV para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,64 min; [M+H]<sup>+</sup>: 321,90.

**Ejemplo 34** (1-Carbamoil-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico*34.1. Ácido 1-[[4-cloro-1H-indol-5-carbonil]-amino]-metil]-ciclohexancarboxílico*

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico, con éster metílico del ácido 1-[[4-cloro-1H-indol-5-carbonil]-amino]-metil]-ciclohexancarboxílico (Ejemplo 30) reemplazando el 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,75 min; [M+H]<sup>+</sup>: 335,11.

*34.1 (1-Carbamoil-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico*

40 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general V para acoplamiento de amida que conecta el ácido 1-[[4-cloro-1H-indol-5-carbonil]-amino]-metil]-ciclohexancarboxílico como ácido carboxílico e hidróxido de amonio como amina.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,68 min; [M+H]<sup>+</sup>: 334,20.

**Ejemplo 35** (1-Metilcarbamoil-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico

45 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general V para acoplamiento de amida incluyendo el ácido 1-[[4-cloro-1H-indol-5-carbonil]-amino]-metil]-ciclohexancarboxílico como ácido carboxílico y metilamina (como solución 2 M en THF) como amina.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,71 min; [M+H]<sup>+</sup>: 348,16.

**Ejemplo 36** (1-Ciano-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico

50 A una solución de (1-carbamoil-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (Ejemplo 34) (0,090 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió en argón reactivo de Burgess (0,180 mmol). La mezcla se agitó durante

1 h 30 min a TA y durante 3 h a 50 °C, y se inactivó con agua. Se extrajo 3 veces con DCM, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC usando DCM/MeOH desde 100/0 hasta 97/3 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,80 min; [M+H]<sup>+</sup>: 316,19.

5 **Ejemplo 39** Clorhidrato de (1-amino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico

A una solución de éster *tert*-butílico del ácido (1-[[[4-cloro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-metil]-ciclohexil)-carbámico (Ejemplo 37) (1,42 mmol) en EtOAc (10 ml) se le añadió gota a gota una solución 4 M de HCl en dioxano (14,2 mmol). La mezcla se agitó ON a TA y se concentró al vacío. El residuo se precipitó a partir de Et<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN para dar el compuesto del título en forma de sólido de color rosa claro.

10 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,58 min; [M+H]<sup>+</sup>: 306,00.

**Ejemplo 46** (1-Acetilamino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico

A una suspensión de clorhidrato de (1-amino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (Ejemplo 39) (0,116 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,578 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió a 0 °C cloruro de acetilo (0,139 mmol). La mezcla se agitó durante 40 min a 0 °C, se inactivó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo 3 veces con EtOAc.

15 Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-SIL™ de Biotage) usando Hept./EtOAc/MeOH desde 100/0/0 hasta 20/76/4 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,73 min; [M+H]<sup>+</sup>: 348,08.

**Ejemplo 47** (1-Metansulfonilamino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico

20 A una suspensión de clorhidrato de (1-amino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (Ejemplo 39) (0,116 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,578 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió a 0 °C cloruro de metansulfonilo (0,139 mmol). La mezcla se agitó durante 40 min a 0 °C, se inactivó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-SIL™ de Biotage) usando Hept./EtOAc/MeOH desde

25 100/0/0 hasta 20/76/4 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color beis claro.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,75 min; [M+H]<sup>+</sup>: 383,93.

**Ejemplo 48** (1-Dimetilamino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico

30 A una solución de clorhidrato de (1-amino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (Ejemplo 39) (0,433 mmol) en DCM (4 ml) y MeOH (6 ml) se le añadió AcOH (0,520 mmol), seguido por una solución acuosa al 37 % de formaldehído (0,477 mmol) y por triacetoxiborohidruro de sodio (0,607 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a TA, y se añadió una cantidad adicional de una solución acuosa al 37 % de formaldehído (0,200 mmol). Se agitó durante 1 h a TA, se inactivó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-NH™ de Biotage) usando Hept./EtOAc/MeOH desde 100/0/0 hasta 0/95/5 para dar el compuesto del

35 título en forma de sólido de color blanco.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,60 min; [M+H]<sup>+</sup>: 334,18.

**Ejemplo 49** (1-Bencilamino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico

40 A una solución de clorhidrato de (1-amino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (Ejemplo 39) (0,144 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió AcOH (0,159 mmol), seguido por benzaldehído (0,173 mmol) y por triacetoxiborohidruro de sodio (0,296 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a TA y ON a 60 °C. Se añadieron cantidades adicionales de triacetoxiborohidruro de sodio (2 x 0,471 mmol), y la mezcla se agitó durante 5 h a 60 °C y ON a TA. Se inactivó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CL-EM preparativa usando el procedimiento VI y adicionalmente por CC (Isolute™ NH<sub>2</sub> de Biotage) usando EtOAc para dar

45 el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,73 min; [M+H]<sup>+</sup>: 396,05.

**Ejemplo 51** Éster metílico del ácido (1-[[[4-cloro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-metil]-ciclohexilsulfamoil)-acético

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de Ejemplo 47, con clorosulfonilacetato de metilo reemplazando el cloruro de metansulfonilo, excepto que la mezcla se agitó durante 1,5 h a 0 °C.

50 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,80 min; [M+H]<sup>+</sup>: 441,90.

**Ejemplo 56** [1-(2-Hidroxi-etansulfonilamino)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de Ejemplo 31, con éster metílico del ácido (1-[[[4-cloro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-metil]-ciclohexilsulfamoil)-acético (Ejemplo 51) reemplazando el éster metílico del ácido 1-[[[4-cloro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-metil]-ciclohexancarboxílico (Ejemplo 30).

CL-EM (A):  $t_R = 0,70$  min; [M+H]<sup>+</sup>: 413,97.

**Ejemplo 67** (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido rac-4-cloro-7-(1-hidroxi-etil)-1H-indol-5-carboxílico

A una suspensión de (4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-acetil-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (Ejemplo 66) (0,08 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió borohidruro de sodio (0,18 mmol). La mezcla se agitó durante 5 h a TA, se inactivó con agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Isolute™ Silica II de Biotage) usando DCM/MeOH desde 95/5 hasta 93/7 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

CL-EM (A):  $t_R = 0,71$  min; [M+H]<sup>+</sup>: 387,23.

**Ejemplo 68** (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-indol-5-carboxílico

A una solución de (4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-acetil-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (Ejemplo 66) (0,08 mmol) en THF (1,5 ml) se le añadió gota a gota a -10 °C una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (0,15 mmol). La mezcla se agitó durante 5 h a TA, y se añadió una cantidad adicional de una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (0,60 mmol) a TA. La mezcla se agitó adicionalmente ON a TA y se enfrió hasta 0 °C. Se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Isolute™ Silica II de Biotage) usando DCM/MeOH desde 95/5 hasta 93/7 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo claro.

CL-EM (A):  $t_R = 0,74$  min; [M+H]<sup>+</sup>: 401,18.

**Ejemplo 86** (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(2-hidroxi-etoxi)-1H-indol-5-carboxílico

Una solución de (1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-(2-*terc*-butoxi-etoxi)-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (Ejemplo 84) (0,08 mmol) en DCM (0,33 ml) se trató con TFA (4,14 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h 30 min a TA, se concentró al vacío y se coevaporó con tolueno. El producto en bruto se purificó por CL-EM preparativa usando el procedimiento VIII para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

CL-EM (A):  $t_R = 0,69$  min; [M+H]<sup>+</sup>: 367,03.

**Ejemplo 87** (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(2-hidroxi-etoxi)-1H-indol-5-carboxílico

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 86, con (4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-(2-*terc*-butoxi-etoxi)-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (Ejemplo 85) reemplazando (1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-(2-*terc*-butoxi-etoxi)-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (Ejemplo 84).

CL-EM (A):  $t_R = 0,70$  min; [M+H]<sup>+</sup>: 403,02.

**Ejemplo 89** (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-indol-5-carboxílico

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 68, con (1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-acetil-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (Ejemplo 88) reemplazando (4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-acetil-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (Ejemplo 66).

CL-EM (A):  $t_R = 0,73$  min; [M+H]<sup>+</sup>: 365,27.

## II. ENSAYOS BIOLÓGICOS

### A. Ensayo *in vitro*

La actividad antagonista del receptor P2X<sub>7</sub> de los compuestos de fórmula (I) se determina de acuerdo con el siguiente procedimiento experimental.

### B. Procedimiento experimental:

#### Generación de línea celular y ensayo YO-PRO

La generación de línea celular se realizó en general de acuerdo con protocolos de clonación molecular establecidos. Específicamente, se extrajo ARN de sangre entera humana usando el kit Qiagen RNeasy (Qiagen, CH) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Posteriormente, se elaboró ADNc (Superscript II, Invitrogen AG, CH) y el gen P2X<sub>7</sub> humano (Genbank ref. BC011913) se amplificó con los siguientes cebadores:

ATCGCGGCCGCTCAGTAAGGACTCTTGAAGCCACT y

CGCCGCTAGCACCACCATGCCGGCCTGTGCAGCTGCA. La secuencia amplificada posteriormente se ligó en un plásmido digerido pcDNA3,1 (+) NotI, pInhel. Se transfectaron células renales embrionarias humanas (HEK) (ATCC CRL - 1573, Manassas, VA, EE.UU.) con el plásmido pcDNA3,1 (+),hP2X<sub>7</sub> usando lipofectamina 2000 (Invitrogen AG, CH) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Después de una exposición de 24 h al ADN, las células se tripsinizaron y se sembraron a baja densidad en presencia de 250 µg de geneticina. Las

5 células resistentes a la genética luego se seleccionaron durante dos rondas consecutivas de clonación por dilución limitante en serie con inspección visual. Los clones individuales se evaluaron en cuanto a la expresión de P2X<sub>7</sub> aplicando ATP y registrando la captación de YO-PRO1 resultante. Se eligieron clones celulares específicos sobre la base de la expresión de ARN y proteínas. Se usaron células HEK que expresaban P2X<sub>7</sub> en forma estable para detectar fármacos usando el ensayo YO-PRO1. Las células se cultivaron hasta la confluencia en cultivo adherente a 37 °C en una incubadora humidificada con 5 % CO<sub>2</sub> (dividida 1/5 cada 3 - 4 días con DMEM, 10 % FCS, 1 % penicilina/ estreptomycin, 250 µg/ml de genética). Las células adherentes se desprendieron por incubación con tripsina (1 ml por recipiente de 165 cm<sup>2</sup>) durante 2 minutos, luego se lavaron con 10 ml de PBS (sin Mg<sup>2+</sup> y Ca<sup>2+</sup>) y se resuspendieron en DMEM, 10 % FCS, 1 % penicilina/ estreptomycin, sin genética.

10 Se sembraron 10.000 células por cavidad (48 horas antes del ensayo) o 25.000 células por cavidad (Vi-cell XR (Beckman Coulter) (24 horas antes del ensayo) en 50 µl de medio completo en placas de 384 cavidades, paredes negras, fondo transparente, que antes se cubrieron con 10 µl de polo-L-lisina por cavidad, se incubaron durante 30 - 60 minutos a 37° C y se lavaron una vez con PBS. Se eliminó el medio de las células y se añadió 50 µl del búfer de ensayo que contenía 0,5 µM de YO-PRO-1 a las cavidades. Se prepararon soluciones de compuestos antagonistas por diluciones en serie de una solución de 10 mM de DMSO del antagonista en PBS usando un BioMek (Beckman Coulter). Cada concentración se realizó por duplicado. Para las mediciones de Cl<sub>50</sub>, se midieron 10 puntos de concentración (siendo 10 µM la mayor concentración, seguida por 9 pasos de dilución en serie 1/3). Las células se incubaron con los antagonistas de la presente invención junto con ATP a una concentración final de 250 µM durante 90 minutos. Durante este periodo de tiempo, se tomaron cuatro puntos temporales. Cada punto temporal comprendía el promedio de varias mediciones hechas dentro de unos pocos segundos. La fluorescencia se midió en el FLIPR tetra (Molecular Devices) usando los filtros apropiados para fluorescencia YO-PRO-1 (excitación 485/20, emisión 530/25). El FLIPR tetra estaba equipado con un software de control de sistema Molecular Devices Screen Works para definir y ejecutar protocolos experimentales. Para las mediciones de actividad antagonista, la intensidad máxima se expresó como porcentaje de la inducida por el valor de EC<sub>50</sub> para la activación agonista (0,25 mM de ATP para células HEK-293 que expresan el receptor P2X<sub>7</sub> recombinante humano). Para las mediciones de Cl<sub>50</sub>, la intensidad máxima se grafica contra la concentración del compuesto para determinar los valores de Cl<sub>50</sub>.

Las actividades antagonistas con respecto al receptor P2X<sub>7</sub> (valores de Cl<sub>50</sub>) de los compuestos ejemplificados se muestran en la *Tabla 1*.

30

Tabla 1

Compuesto	Cl <sub>50</sub> [nM]	Compuesto	Cl <sub>50</sub> [nM]	Compuesto	Cl <sub>50</sub> [nM]
Ejemplo 1	13	Ejemplo 2	35	Ejemplo 3	12
Ejemplo 4	42	Ejemplo 5	77	Ejemplo 6	211
Ejemplo 7	50	Ejemplo 8	198	Ejemplo 9	1152
Ejemplo 10	57	Ejemplo 11	4,1	Ejemplo 12	3,2
Ejemplo 13	17	Ejemplo 14	4,5	Ejemplo 15	238
Ejemplo 16	442	Ejemplo 17	14	Ejemplo 18	178
Ejemplo 19	18	Ejemplo 20	6,1	Ejemplo 21	302
Ejemplo 22	1183	Ejemplo 23	1147	Ejemplo 24	4,7
Ejemplo 25	2,9	Ejemplo 26	11,4	Ejemplo 27	682
Ejemplo 28	151	Ejemplo 29	20	Ejemplo 30	221
Ejemplo 31	38	Ejemplo 32	11	Ejemplo 33	44
Ejemplo 34	130	Ejemplo 35	666	Ejemplo 36	27
Ejemplo 37	420	Ejemplo 38	1315	Ejemplo 39	1558
Ejemplo 40	1600	Ejemplo 41	264	Ejemplo 42	14
Ejemplo 43	218	Ejemplo 44	1427	Ejemplo 45	81
Ejemplo 46	209	Ejemplo 47	21	Ejemplo 48	1083

(continuación)

Compuesto	CI <sub>50</sub> [nM]	Compuesto	CI <sub>50</sub> [nM]	Compuesto	CI <sub>50</sub> [nM]
Ejemplo 49	<b>497</b>	Ejemplo 50	<b>246</b>	Ejemplo 51	<b>24</b>
Ejemplo 52	<b>5,9</b>	Ejemplo 53	<b>4,4</b>	Ejemplo 54	<b>13</b>
Ejemplo 55	<b>6,7</b>	Ejemplo 56	<b>9,0</b>	Ejemplo 57	<b>68</b>
Ejemplo 58	<b>6,4</b>	Ejemplo 59	<b>5,4</b>	Ejemplo 60	<b>6,3</b>
Ejemplo 61	<b>4,0</b>	Ejemplo 62	<b>4,1</b>	Ejemplo 63	<b>4,0</b>
Ejemplo 64	<b>51</b>	Ejemplo 65	<b>79</b>	Ejemplo 66	<b>24</b>
Ejemplo 67	<b>4,7</b>	Ejemplo 68	<b>7,2</b>	Ejemplo 69	<b>10</b>
Ejemplo 70	<b>10</b>	Ejemplo 71	<b>12</b>	Ejemplo 72	<b>4,1</b>
Ejemplo 73	<b>4,2</b>	Ejemplo 74	<b>17</b>	Ejemplo 75	<b>9,5</b>
Ejemplo 76	<b>2,9</b>	Ejemplo 77	<b>21</b>	Ejemplo 78	<b>21</b>
Ejemplo 79	<b>6,1</b>	Ejemplo 80	<b>100</b>	Ejemplo 81	<b>5,4</b>
Ejemplo 82	<b>3,8</b>	Ejemplo 83	<b>3,3</b>	Ejemplo 84	<b>25</b>
Ejemplo 85	<b>30</b>	Ejemplo 86	<b>6,7</b>	Ejemplo 87	<b>7,3</b>
Ejemplo 88	<b>25</b>	Ejemplo 89	<b>8,3</b>	Ejemplo 90	<b>563</b>
Ejemplo 91	<b>701</b>	Ejemplo 92	<b>45</b>	Ejemplo 93	<b>70</b>
Ejemplo 94	<b>9,4</b>	Ejemplo 95	<b>9,3</b>		

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> Actelion Pharmaceuticals Ltd
- 5 <120> Derivados de indol carboxamids como antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub>
- <130> Acta 263A
- <150> EP 12197880.3
- <151> 2012-12-18
- <160> 2
- 10 <170> BiSSAP 1.0
- <210> 1
- <211> 35
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens
- 15 <220>
- <221> fuente
- <222> 1..35
- <223> /mol\_type="DNA"/organism="Homo sapiens"
- 20 <400> 1
- atcgcggccg ctcaagtaagg actcttgaag ccact 35
- <210> 2
- <211> 38
- <212> ADN

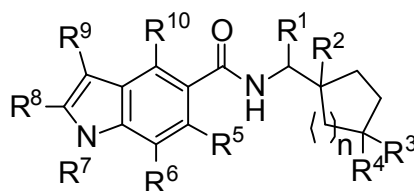


# ES 2 614 495 T3

<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..38  
5 <223> /mol\_type="DNA"/organism="Homo sapiens"  
<400> 2  
cgccgctagc accacatgc cggcctgctg cagctgca 38

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



(I)

5 en la que

$n$  representa 1, 2, 3 o 4;

$R^1$  representa hidrógeno y  $R^2$  representa hidroxilo; hidroxilo-alquilo ( $C_1-C_3$ ); alcoxi ( $C_1-C_3$ );  $-NHR^{11}$ ;  $-N(CH_3)_2$ ;  $-CN$ ;  $-CONH_2$ ; alcoxi ( $C_1-C_4$ )-carbonilo; alquilamino ( $C_1-C_4$ )-carbonilo; arilo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con fluoroalquilo ( $C_1-C_3$ ) o halógeno; o heteroarilo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con alquilo ( $C_1-C_4$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_3$ ) o halógeno; o

$R^1$  representa alquilo ( $C_1-C_3$ ) o hidroxilo-alquilo ( $C_1-C_3$ ) y  $R^2$  representa hidrógeno;

$R^3$  representa hidrógeno o flúor;

$R^4$  representa hidrógeno o flúor;

$R^5$  representa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o halógeno;

$R^6$  representa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ), alquil ( $C_1-C_4$ )-carbonilo, hidroxilo-alquil ( $C_1-C_4$ ), hidroxilo-alcoxi ( $C_2-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_2$ )-alquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ )-alcoxi ( $C_2-C_4$ ), hidroxilo, amino, nitro o halógeno;

$R^7$  representa hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_3$ );

$R^8$  representa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o hidroxilo;

$R^9$  representa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquilitio ( $C_1-C_4$ ), formilo o halógeno;

$R^{10}$  representa flúor, cloro, metilo, etilo, fluoroalquilo ( $C_1-C_2$ ) o metoxi; y

$R^{11}$  representa hidrógeno, bencilo, alquil ( $C_1-C_4$ )-carbonilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ )-carbonilo o alquil ( $C_1-C_4$ )-sulfonilo que está sin sustituir o mono-sustituido con hidroxilo o alcoxi ( $C_1-C_4$ )-carbonilo;

o una sal de tal compuesto.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

$n$  representa 2, 3 o 4;

$R^1$  representa hidrógeno;

$R^2$  representa hidroxilo; hidroxilo-alquilo ( $C_1-C_3$ );  $-NHR^{11}$ ;  $-CN$ ; o un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, grupo que está sin sustituir o mono-sustituido con alquilo ( $C_1-C_4$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_3$ ) o halógeno;

$R^3$  representa hidrógeno o flúor;

$R^4$  representa hidrógeno o flúor;

$R^5$  representa hidrógeno;

$R^6$  representa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ) o alcoxi ( $C_1-C_2$ )-alquilo ( $C_1-C_4$ );

$R^7$  representa hidrógeno;

$R^8$  representa hidrógeno;

$R^9$  representa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o halógeno;

$R^{10}$  representa cloro o metilo; y

$R^{11}$  representa alquil ( $C_1-C_4$ )-sulfonilo que está sin sustituir o mono-sustituido con hidroxilo o alcoxi ( $C_1-C_4$ )-carbonilo;

o una sal de tal compuesto.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que

$n$  representa 2 o 3;

o una sal de tal compuesto.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

$R^2$  representa hidroxilo; hidroxilo-alquilo ( $C_1-C_3$ );  $-NHR^{11}$ ; o  $-CN$ ; y

$R^{11}$  representa metil-sulfonilo que está sin sustituir o mono-sustituido con metoxi-carbonilo; o etil-sulfonilo que está mono-sustituido con hidroxilo;

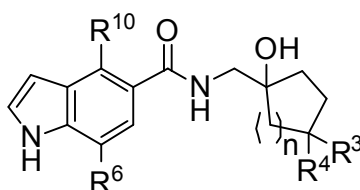
o una sal de tal compuesto.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

$R^2$  representa un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, grupo que está sin sustituir o mono-sustituido con alquilo ( $C_1-C_4$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_3$ ) o halógeno;

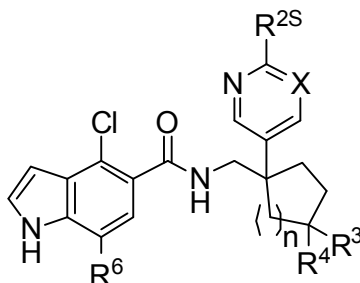
o una sal de tal compuesto.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que  $R^6$  representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); o una sal de tal compuesto.
7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  representan hidrógeno; o una sal de tal compuesto.
8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que  $R^{10}$  representa cloro; o una sal de tal compuesto.
9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que también es un compuesto de fórmula (I<sub>OH</sub>)



(I<sub>OH</sub>)

- en la que
- $n$  representa 2 o 3;
- $R^3$  representa hidrógeno o flúor;
- $R^4$  representa hidrógeno o flúor;
- $R^6$  representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxi-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno; y
- $R^{10}$  representa cloro, metilo o trifluorometilo;
- o una sal de tal compuesto.
10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que también es un compuesto de fórmula (I<sub>HET</sub>)



(I<sub>HET</sub>)

- en la que
- $n$  representa 2 o 3;
- $X$  representa CH o N;
- $R^{2S}$  representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halógeno;  $R^3$  representa hidrógeno o flúor;
- $R^4$  representa hidrógeno o flúor; y
- $R^6$  representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- o una sal de tal compuesto.
11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- ((S)-1-Ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- (1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [(S)-1-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1-metil-1H-indol-5-carboxílico;
- ((S)-1-Ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-cloro-1-metil-1H-indol-5-carboxílico;
- ((S)-1-Ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-cloro-3-formil-1H-indol-5-carboxílico;
- (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-3-formil-1H-indol-5-carboxílico;

- (1-Cicloheptil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [1-(2-Trifluorometil-pirimidin-5-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [1-(6-Cloro-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 5 [1-(6-Cloro-piridin-3-il)-4,4-difluoro-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [1-(4-Cloro-fenil)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [1-(4-Trifluorometil-fenil)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Piridin-3-il-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Piridin-3-il-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 10 (1-Piridin-3-il-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-2-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-yodo-3-metilsulfanil-1H-indol-5-carboxílico;  
 15 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-3-fluoro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-metoxi-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 3,4-dicloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 20 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico;  
 Éster metílico del ácido 1-[[[4-cloro-1H-indol-5-carbonil]-amino]-metil]-ciclohexancarboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-amino-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-3-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 25 (1-Carbamoil-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Metilcarbamoil-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Ciano-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 Éster *terc*-butilico del ácido (1-[[[4-cloro-1H-indol-5-carbonil]-amino]-metil]-ciclohexil)-carbámico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4,6-dicloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 30 (1-Amino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-6-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclooctilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Metoxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 35 ((S)-1-Ciclohexil-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 ((R)-1-Ciclohexil-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Acetilamino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Metansulfonilamino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Dimetilamino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 40 (1-benzilamino-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 3-bromo-4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 Éster metílico del ácido (1-[[[4-cloro-1H-indol-5-carbonil]-amino]-metil]-ciclohexil)sulfamoil)-acético;  
 (1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-isobutil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-cicloheptilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(3-metoxi-propil)-1H-indol-5-carboxílico;  
 45 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-isobutil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(3-metoxi-propil)-1H-indol-5-carboxílico;  
 [1-(2-Hidroxi-etansulfonilamino)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 [1-(2-Metil-pirimidin-5-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 50 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico;  
 [4,4-Difluoro-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [4,4-Difluoro-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 [1-(2-Metil-pirimidin-5-il)-ciclohexilmetil]-amida del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4,7-dimetil-1H-indol-5-carboxílico;  
 55 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-etil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-acetil-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(1-hidroxi-etil)-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-indol-5-carboxílico;  
 60 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-metil-4-trifluorometil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-metil-4-trifluorometil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4,7-dimetil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-etil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-etil-1H-indol-5-carboxílico;  
 65 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-cloro-4-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-cloro-4-metil-1H-indol-5-carboxílico;

- (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-metoxi-4-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-metoxi-4-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-etoxi-1H-indol-5-carboxílico;  
 5 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-hidroxi-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-etoxi-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-propil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-propil-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-(2-*terc*-butoxi-etoxi)-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 10 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-(2-*terc*-butoxi-etoxi)-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(2-hidroxi-etoxi)-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(2-hidroxi-etoxi)-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 7-acetil-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-indol-5-carboxílico;  
 15 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4,7-difluoro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4,7-difluoro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-fluoro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-fluoro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico;  
 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(2-etoxi-etil)-1H-indol-5-carboxílico; y  
 20 (4,4-Difluoro-1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 4-cloro-7-(1-metoxi-1-metil-etil)-1H-indol-5-carboxílico;  
 o una sal de tal compuesto.
12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
13. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.
14. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada de dolor; enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias; enfermedades óseas y articulares; enfermedades obstructivas de las vías aéreas; enfermedades cardiovasculares; enfermedades oculares; enfermedades dérmicas; enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal; enfermedades genitourinarias; cáncer; otros trastornos autoinmunes y alérgicos; y otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico.
15. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada de dolor; enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias; enfermedades óseas y articulares; enfermedades obstructivas de las vías aéreas; enfermedades cardiovasculares; enfermedades oculares; enfermedades dérmicas; enfermedades abdominales y del tracto gastrointestinal; enfermedades genitourinarias; cáncer; otros trastornos autoinmunes y alérgicos; y otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico.