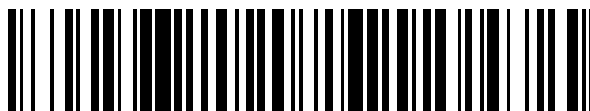


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 056**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/405</b>	(2006.01)
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 19/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)	<b>A61P 11/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 498/08</b>	(2006.01)		
<b>C07D 209/08</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.12.2013 PCT/IB2013/060794**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014 WO2014091415**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2013 E 13824192 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2931717**

54 Título: **Derivados de indol carboxamida como antagonistas del receptor P2X7**

30 Prioridad:

**12.12.2012 EP 12196711**

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

**20.06.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 618 056 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 P2X7

La presente invención se refiere a derivados de indol carboxamida de fórmula (I) y a su uso como 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>.

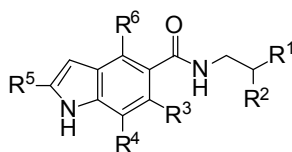
Los receptores P2X<sub>7</sub> (P2RX7) pertenecen a la familia de receptores ionotrópicos P2X que se activan por nucleótidos extracelulares, en particular, trifosfato de adenosina (ATP). P2RX7 se distingue de otros miembros de la familia P2X por las altas concentraciones (en un intervalo de mM) de ATP 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 IL1 $\beta$  y otros miembros de la familia, incluido IL18, a través de un mecanismo mediado por P2RX7. De hecho, los ratones que carecen del receptor P2X7 son incapaces de liberar IL1 $\beta$  después 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 glía 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 mRNA del receptor P2X7 estaba ampliamente distribuido en todo el cerebro de las ratas. Específicamente, entre las áreas de alta expresión de mRNA de P2X7 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 P2X7 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 P2X7. 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 P2X7 en el procedimiento de transmisión sináptica neuronal y, por lo tanto, un potencial rol para los antagonistas de P2X7 como nuevas herramientas terapéuticas para tratar el dolor neuropático.

En vista de las observaciones anteriores, existe un significativo requisito para los antagonistas de P2X7 de 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. Los derivados de quinolina e isoquinolina, que también son antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub>, han sido desvelados en el documento WO 2009/132000.

A continuación, se presentan diversas realizaciones de la invención:

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



(I)

en la que

**R<sup>1</sup>** representa un grupo heteroarilo o arilo, grupos que están independientemente no sustituidos, mono-, di- o trisustituidos, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxilo, halógeno y fenoxi;

**R<sup>2</sup>** representa

- heterociclilo, que está sin sustituir, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y halógeno;
- heterociciloxi;
- cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con halógeno;
- cicloalquiloxi (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);
- N-cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-amino;
- N-cicloalquilmetil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-amino;
- alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);
- alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);
- N-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- N,N-di-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]-amino; o
- N-arilmetil-N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino;

**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno o halógeno;

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, 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, hidroxilo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo-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 alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>);

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

**R<sup>6</sup>** representa flúor, cloro, metilo, etilo o fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>);

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

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la 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 se pueden separar de manera conocida para el experto en la materia.

### Definiciones

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención, y se aplican de manera uniforme en toda la especificación y las reivindicaciones, a menos que una definición expresamente establecida en contrario proporcione una definición más amplia o más acotada.

El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. La expresión "alquilo (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. Por ejemplo, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y *terc*-butilo. Un grupo alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, 2-metil-but-1-ilo, 3-metil-but-1-ilo, 2-metil-but-2-ilo, 3-metil-but-2-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo, hex-3-ilo, 2-metil-pent-2-ilo, 3-metil-pent-2-ilo, 4-metil-pent-2-ilo, 2-metil-pent-3-ilo, 3-metil-pent-3-ilo, 2,3-dimetil-but-2-ilo y 3,3-dimetil-but-2-ilo.

La expresión "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 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi. Un grupo alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen etoxi, n-

propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, pent-1-iloxi, pent-2-iloxi, pent-3-iloxi, 2-metil-but-1-iloxi, 3-metil-but-1-iloxi, 2-metil-but-2-iloxi, 3-metil-but-2-iloxi, hex-1-iloxi, hex-2-iloxi, hex-3-iloxi, 2-metil-pent-2-iloxi, 3-metil-pent-2-iloxi, 4-metil-pent-2-iloxi, 2-metil-pent-3-iloxi, 3-metil-pent-3-iloxi, 2,3-dimetil-but-2-iloxi y 3,3-dimetil-but-2-iloxi.

- 5 El término "hidroxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", usado solo 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.

- 15 La expresión "hidroxi-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)", usado solo 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 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.

La expresión "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", usado solo 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.

- 20 La expresión "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)", usado solo 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.

- 25 La expresión "alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-, en el que el grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) es como se ha definido anteriormente, que está unido al resto de la molécula a través del átomo de carbonil-C. Los ejemplos representativos de grupos alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, iso-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, iso-butilcarbonilo, sec-butilcarbonilo y *terc*-butilcarbonilo.

- 30 La expresión "alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, en el que el grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) es como se ha definido anteriormente, que está unido al resto de la molécula a través del átomo de carboxil-C. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, iso-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, iso-butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

- 35 La expresión "alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-, en el que el grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) es como se ha definido anteriormente, que está unido al resto de la molécula a través del átomo de sulfonil-S. Los ejemplos representativos de grupos alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, iso-butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo y *terc*-butilsulfonilo.

- 40 La expresión "N-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo amino (-NH<sub>2</sub>), en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de grupos N-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) incluyen metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, n-butilamino, iso-butilamino, sec-butilamino y *terc*-butilamino.

- 45 La expresión "N,N-di-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]-amino", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo amino (-NH<sub>2</sub>), en el que ambos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), como se ha definido anteriormente, en el que los dos grupos alquilo son iguales o diferentes. Los ejemplos representativos de grupos N,N-di-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]-amino incluyen dimetilamino, metil-etilamino, metil-n-propilamino, metil-iso-propilamino, metil-n-butilamino, metil-iso-butilamino, metil-sec-butilamino, metil-*terc*-butilamino, dietilamino, etil-n-propilamino, etil-iso-propilamino, etil-n-butilamino, etil-iso-butilamino, etil-sec-butilamino y etil-*terc*-butilamino.

- 50 La expresión "N-arilmetil-N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo amino (-NH<sub>2</sub>), en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), como se ha definido anteriormente, y el otro átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por arilmetilo, en el que el término arilo se refiere a fenilo o naftilo. Los ejemplos representativos de grupos N-arilmetil-N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino incluyen bencil-metilamino, bencil-etilamino, bencil-n-propilamino, bencil-iso-propilamino, bencil-n-butilamino, bencil-iso-butilamino, bencil-sec-butilamino, bencil-*terc*-butilamino, naftilmetil-metilamino, naftilmetil-etilamino, naftilmetil-n-propilamino, naftilmetil-iso-propilamino, naftilmetil-n-butilamino, naftilmetil-iso-butilamino, naftilmetil-sec-butilamino y naftilmetil-*terc*-butilamino.

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 que uno o varios átomos de hidrógeno (y

- posiblemente todos) han sido reemplazados por flúor. Por ejemplo, un grupo fluoroalquilo ( $C_1-C_3$ ) contiene de 1 a 3 átomos de carbono, en el que de 1 a 7 átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor. Por analogía, un grupo fluoroalquilo ( $C_1-C_2$ ) contiene de 1 a 2 átomos de carbono, en el que de 1 a 5 átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor. Los ejemplos representativos de dichos grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoro-etilo y 2,2,2-trifluoroetilo.
- 5 La expresión "fluoroalcoxi ( $C_x-C_y$ )" (x e y son, cada uno, un número entero) se refiere a un grupo alcoxi, como se ha definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono, en el que uno o varios átomos de hidrógeno (y posiblemente todos) han sido reemplazados por flúor. Por ejemplo, un grupo fluoroalcoxi ( $C_1-C_3$ ) contiene de 1 a 3 átomos de carbono, en el que de 1 a 7 átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor. Los ejemplos representativos de dichos grupos son difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.
- 10 La expresión "cicloalquilo ( $C_3-C_6$ )", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- La expresión "cicloalquiloxi ( $C_3-C_6$ )", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo cicloalquil ( $C_3-C_6$ )-O-, en el que el grupo cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos cicloalquiloxi ( $C_3-C_6$ ) son ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.
- 15 La expresión "N-cicloalquil ( $C_3-C_6$ )-amino", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo amino ( $-NH_2$ ), en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de grupos N-cicloalquil ( $C_3-C_6$ )-amino incluyen ciclopropil-amino, ciclobutil-amino, ciclopentil-amino y ciclohexil-amino.
- 20 La expresión "N-cicloalquilmetil( $C_3-C_6$ )-amino", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo amino ( $-NH_2$ ), en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo cicloalquil ( $C_3-C_6$ )-metilo, en el que el grupo cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de grupos N-cicloalquil ( $C_3-C_6$ )-metil-amino incluyen ciclopropilmetil-amino, ciclobutilmetil-amino, ciclopentilmetil-amino y ciclohexilmetil-amino.
- El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.
- 25 El término "arilo", usado solo o en combinación, significa un grupo fenilo o un grupo naftilo. El grupo arilo está sin sustituir o sustituido, como se define explícitamente. Los ejemplos de grupos arilo sin sustituir o sustituidos son 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 2,4,6-trifluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo y 4-fenoxi-fenilo.
- 30 El término "heteroarilo", usado solo o en combinación, significa un anillo aromático de 5 a 10 miembros, monocíclico o bicíclico, que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de tales 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. Los grupos heteroarilo están sin sustituir o sustituidos como se define explícitamente. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo sin sustituir o sustituidos son 3,5-dimetil-isoxazolilo (en particular, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo), tiazolilo (en particular, tiazol-5-ilo), isotiazolilo (en particular, isotiazol-5-ilo), 1-metil-pirazolilo (en particular, 1-metil-pirazol-4-ilo), piridilo (en particular, piridin-3-ilo), 5-fluoro-piridilo (en particular, 5-fluoro-piridin-2-ilo), 6-cloro-piridilo (en particular, 6-cloro-piridin-3-ilo), 6-metil-piridilo (en particular, 6-metil-piridin-3-ilo), 6-metoxi-piridilo (en particular, 6-metoxi-piridin-3-ilo), 6-trifluorometil-piridilo (en particular, 6-trifluorometil-piridin-3-ilo), 2-hidroxi-piridilo (en particular, 2-hidroxi-piridin-4-ilo), pirimidilo (en particular, pirimidin-5-ilo), 2-metil-pirimidilo (en particular, 2-metil-pirimidin-5-ilo), 2-ciclopropil-pirimidilo (en particular, 2-ciclopropil-pirimidin-5-ilo), 2-trifluorometil-pirimidilo (en particular, 2-trifluorometil-pirimidin-5-ilo), piridazinilo (en particular, piridazin-3-ilo) y 5-metil-pirazinilo (en particular, 5-metil-pirazin-2-ilo).
- 35 40 45
- La expresión "heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros", usado solo 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. Los ejemplos de tales grupos heteroarilo son oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazinilo. Los grupos heteroarilo están sin sustituir o sustituidos, como se define explícitamente. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo sin sustituir o sustituidos son 3,5-dimetil-isoxazolilo (en particular, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo), tiazolilo (en particular, tiazol-5-ilo), isotiazolilo (en particular, isotiazol-5-ilo), 1-metil-pirazolilo (en particular, 1-metil-pirazol-4-ilo), piridilo (en particular, piridin-3-ilo), 5-fluoro-piridilo (en particular, 5-fluoro-piridin-2-ilo), 6-cloro-piridilo (en particular, 6-cloro-piridin-3-ilo), 6-metil-piridilo (en particular, 6-metil-piridin-3-ilo), 6-metoxi-piridilo (en particular, 6-metoxi-piridin-3-ilo), 6-trifluorometil-piridilo (en particular, 6-trifluorometil-piridin-3-ilo), 2-hidroxi-piridilo (en particular, 2-hidroxi-piridin-4-ilo), pirimidilo (en particular, pirimidin-5-ilo), 2-metil-pirimidilo (en particular, 2-metil-pirimidin-5-ilo), 2-ciclopropil-pirimidilo (en particular, 2-ciclopropil-pirimidin-5-ilo), 2-trifluorometil-pirimidilo (en particular, 2-trifluorometil-pirimidin-5-ilo), piridazinilo (en particular, piridazin-3-ilo) y 5-metil-pirazinilo (en particular, 5-metil-pirazin-2-ilo).
- 50 55

El término "heterociclilo", usado solo o en combinación, se refiere a un resto mono- o bi-cíclico saturado de 4 a 8 miembros anulares que contiene un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional. El átomo de azufre de un grupo heterociclilo puede ser una forma oxidada, es decir, un sulfóxido o sulfonilo. Los ejemplos de tales grupos heterociclilo son azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino, 1-oxo-tiomorfolino, 1,1-dioxo-tiomorfolino, azepano, 1,4-oxazepano, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano y 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano. Los grupos heterociclilo están sin sustituir o sustituidos, como se define explícitamente. Los ejemplos de dichos grupos heterociclilo sin sustituir o sustituidos son azetidino-1-ilo, pirrolidino-1-ilo, 3,3-difluoro-pirrolidino-1-ilo, piperidino-1-ilo, 4-fluoro-piperidino-1-ilo, 3,3-difluoro-piperidino-1-ilo, 4,4-difluoro-piperidino-1-ilo, 2-metil-piperidino-1-ilo, 4-metil-piperidino-1-ilo, 4-(*terc*-butoxi-carbonil)-piperidino-1-ilo, piperidino-4-ilo, 1-metil-piperidino-4-ilo, 1-acetil-piperidino-4-ilo, 1-(*terc*-butoxi-carbonil)-piperidino-4-ilo, 1-metilsulfonil-piperidino-4-ilo, 4-(*terc*-butoxi-carbonil)-piperazino-1-ilo, tetrahidropirano-4-ilo, morfolino-4-ilo, 2,6-dimetil-morfolino-4-ilo, 1,1-dioxo-tiomorfolino-4-ilo, azepano-1-ilo, 1,4-oxazepano-4-ilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-ilo y 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-ilo.

El término "heterociclioxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo heterocicli-O-, en el que el grupo heterociclilo es como se ha definido anteriormente. Un ejemplo de dicho grupo heterociclilo es tetrahidropiranoxi (en particular, tetrahidropirano-4-oxi).

A continuación, en el presente documento se presentan otras realizaciones de la invención:

1P) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que **R<sup>1</sup>** representa un grupo heteroarilo o arilo, grupos que están independientemente no sustituidos, mono-, di- o trisustituidos, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxilo, halógeno y fenoxi;

**R<sup>2</sup>** representa

- heterociclilo, que está sin sustituir, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y halógeno;
- heterociclioxi;
- cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con halógeno;
- cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);
- N-cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-amino;
- N-cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-metil-amino;
- alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);
- alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);
- N-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- N,N-di-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]-amino; o
- N-arilmetil-N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino;

**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno o halógeno;

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, 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>);

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

**R<sup>6</sup>** representa cloro o metilo;

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

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

**R<sup>1</sup>** representa un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un grupo fenilo, grupos que están independientemente sin sustituir, mono- o di-sustituidos, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, flúor, cloro y fenoxi;

**R<sup>2</sup>** representa

- heterociclilo, que está sin sustituir, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de metilo, metilcarbonilo, *terc*-butoxi-carbonilo, metilsulfonilo y flúor;
- tetrahidropirano-4-oxi;
- ciclohexilo, que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con flúor;
- ciclopentilo; ciclohexilo;
- cilopentil-amino;
- cilopentilmetil-amino;
- iso-butilo; pent-3-ilo;
- etoxi; pent-3-ilo;
- iso-butilamino;
- dimetilamino; dietilamino; metil-iso-butilamino; o

- N-bencil-N-metil-amino;

**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno o cloro;

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, metilo, iso-butilo o 3-metoxi-prop-1-ilo;

**R<sup>5</sup>** representa hidrógeno o metilo; y

**R<sup>6</sup>** representa cloro o metilo;

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

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

**R<sup>1</sup>** representa un grupo heteroarilo o arilo, grupos que están independientemente sin sustituir, mono- o di-sustituídos, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno;

**R<sup>2</sup>** representa

- heterociclilo, que está sin sustituir, mono- o di-sustituído, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y halógeno;

- cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), que está sin sustituir o mono- o di-sustituído con flúor;

- ciclopentiloxi;

- alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); o

- pent-3-iloxi;

**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno;

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, 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>);

**R<sup>5</sup>** representa hidrógeno; y

**R<sup>6</sup>** representa cloro o metilo;

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

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

**R<sup>1</sup>** representa un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, que está sin sustituir, mono- o di-sustituído, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno;

**R<sup>2</sup>** representa

- heterociclilo, que está sin sustituir, mono- o di-sustituído, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de metilo y flúor; o

- cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), que está sin sustituir o mono- o di-sustituído con flúor;

**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno;

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

**R<sup>5</sup>** representa hidrógeno; y

**R<sup>6</sup>** representa cloro o metilo;

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

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

**R<sup>1</sup>** representa un grupo pirimidilo o piridilo, que está sin sustituir o mono-sustituído con metilo, ciclopropilo, metoxi, trifluorometilo o cloro;

**R<sup>2</sup>** representa heterociclilo, en el que el heterociclilo se selecciona de 3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-fluoro-piperidin-1-ilo, 3,3-difluoro-piperidin-1-ilo, 4,4-difluoro-piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo y 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilo;

**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno;

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno o metilo;

**R<sup>5</sup>** representa hidrógeno; y

**R<sup>6</sup>** representa cloro o metilo;

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

6) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P), 3) o 4), en la que la expresión "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significa metilo;

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

7) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P), 3) o 6), en la que la expresión "alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" significa iso-butilo o pent-3-ilo;

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

8) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las

- realizaciones 1), 1P), 3), 4), 6) o 7), en la que la expresión "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significa metoxi;  
y a las sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 9) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P), 3), 4) o 6) a 8), en la que la expresión "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)", si representa un sustituyente de un grupo heteroarilo o arilo, significa ciclopropilo;  
y a las sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 10) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P), 3), 4) o 6) a 9), en el que la expresión "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)", si representa **R<sup>2</sup>**, significa ciclohexilo;  
y a las sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 11) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P), 3), 4) o 6) a 10), en el que la expresión "fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)" y, si está presente, "fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)" significan trifluorometilo;  
y a las sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 12) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P), 3) o 6) a 11), en el que la expresión "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significa 3-metoxi-prop-1-ilo;  
y a las sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 13) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P), 3), 4) o 6) a 12), en la que el término "halógeno" significa flúor o cloro;  
y a las sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 14) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P), 3), 4) o 6) a 12), en la que el término "halógeno" significa flúor;  
y a las sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 15) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P), 3) o 6) a 14), en la que el término "heteroarilo" significa "heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros";  
y a las sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 16) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) o 6) a 14), en la que el término "heteroarilo" o el término "heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros" significa tiazolilo, isotiazolilo, piridilo o pirimidilo;  
y a las sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 17) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) o 6) a 14), en la que el término "heteroarilo" o el término "heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros" significa piridilo o pirimidilo;  
y a las sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 18) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P), 3) o 6) a 17), en la que el término "arilo" significa fenilo;  
y a las sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 19) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) o 6) a 18), en la que el término "heterociclilo" significa pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiraniilo, morfolinilo, azepaniilo, 1,4-oxazepaniilo o 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptaniilo;  
y a las sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 20) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) o 6) a 18), en la que el término "heterociclilo" significa piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo o 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilo;  
y a las sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 21) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P), 3), 6) a 14), 16), 17), 19) o 20), en la que **R<sup>1</sup>** representa un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un grupo fenilo, grupos que están independientemente sin sustituir, mono- o di-sustituídos, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno;  
y a las sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 22) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las



realizaciones 1), 1P), 3), 4), 6) a 14), 16), 17), 19) o 20), en la que

**R<sup>1</sup>** representa un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, que está sin sustituir o mono-sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno;

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

5 23) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P), 3), 6) a 14), 19) o 20), en la que

**R<sup>1</sup>** representa un grupo fenilo, que está sin sustituir, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno;

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

24) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P), 3), 6) o 8) a 23), en la que

**R<sup>2</sup>** representa

- heterociclilo, que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con flúor; o
- cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con flúor; y a las sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

25) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), 6), 8), 9) o 11) a 23), en la que

**R<sup>2</sup>** representa heterociclilo, que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con flúor;

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

26) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P), 3), 6) a 18) o 21) a 23), en la que

**R<sup>2</sup>** representa alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con flúor;

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

25 27) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P), 6), 8) a 18) o 21) a 23), en la que

**R<sup>2</sup>** representa cicloalquiloxi (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);

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

30 28) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P), 2) o 6) a 27), en la que

**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno;

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

29) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P), 3), 6) a 11) o 13) a 28), en la que

35 **R<sup>4</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.

30) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P), 3) o 6) a 28), en la que

**R<sup>4</sup>** representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

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

31) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P), 2) o 6) a 30), en la que

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

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

45 32) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), en la que

**R<sup>6</sup>** representa cloro;

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

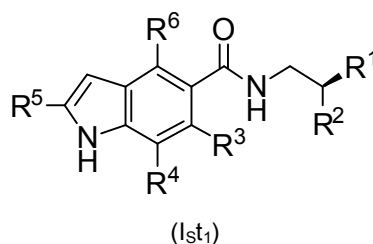
50 33) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), en la que

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

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

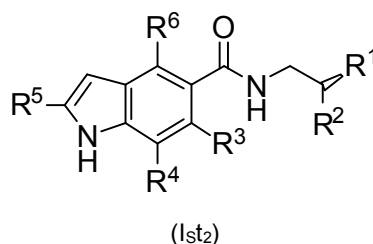
34) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 33), en la que la configuración absoluta del centro estereogénico es como se muestra en la

55 fórmula (Ist<sub>1</sub>)



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

- 35) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 33), en la que la configuración absoluta del centro estereogénico es como se muestra en la fórmula (Ist<sub>2</sub>)



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

- 36) Los compuestos de fórmula (I) preferidos como se definen en la realización 1) se seleccionan del grupo que consiste en:

- [2-Morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [(R)-2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [(S)-2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [(R)-2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [(S)-2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(6-Metil-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-Morfolin-4-il-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(6-Metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-Dimetilamino-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-Azetidin-1-il-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-pirrolidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-Dietilamino-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(4-Fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(3,5-Difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 Éster *terc*-butílico del ácido 4-{2-[(4-cloro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-1-piridin-3-il-etil}-piperidin-1-carboxílico;  
 (2-Piperidin-4-il-2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(1-Metil-piperidin-4-il)-2-piridin-3-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-2-piridin-3-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(1-Metansulfonil-piperidin-4-il)-2-piridin-3-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (2-Morfolin-4-il-2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (2-Morfolin-4-il-2-pirimidin-5-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (2-Piperidin-1-il-2-pirimidin-5-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-piperidin-1-il-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2,4-Difluoro-fenil)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(5-Fluoro-piridin-2-il)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-Morfolin-4-il-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2,4-Difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;

- [2-(5-Fluoro-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(3-Fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(4-Cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(2,4-Dicloro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- 5 [2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(cis-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(trans-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(3-Fluoro-fenil)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-Piperidin-1-il-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- 10 [2-(3,4-Difluoro-fenil)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- (2-Piperidin-1-il-2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- (2-Morfolin-4-il-2-p-tolil-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-Morfolin-4-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- 15 [2-Morfolin-4-il-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(3,4-Difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-Ciclopentiloxi-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- 20 (2-Piperidin-1-il-2-p-tolil-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(4-Fenoxi-fenil)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-Morfolin-4-il-2-(4-fenoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(4-Metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- 25 [2-(5-Metil-pirazin-2-il)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- (2-Isotiazol-5-il-2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- (2-Piperidin-1-il-2-tiazol-5-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(5-Metil-pirazin-2-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- (2-Morfolin-4-il-2-tiazol-5-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- 30 [2-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-ciclohexil-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(6-Cloro-piridin-3-il)-4-metil-pentil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-Etoxi-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- 35 [2-Ciclohexiloxi-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-(tetrahidro-piran-4-il-oxi)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(1-Etil-propoxi)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- (2-Piperidin-1-il-2-piridazin-3-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- 40 [2-(2-Hidroxipiridin-4-il)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- Éster *terc*-butílico del ácido 1-[2-[(4-cloro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-piperidin-4-carboxílico;
- [2-(4-Metil-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- 45 [(R)-2-(2-Metil-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(4-Fluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-Azepan-1-il-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-[1,4]oxazepan-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- 50 [2-Ciclopentilamino-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(Ciclopentilmetil-amino)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-Isobutilamino-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(Isobutil-metil-amino)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(Bencil-metil-amino)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- 55 (3-Etil-2-pirimidin-5-il-pentil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- Éster *terc*-butílico del ácido 4-[2-[(4-cloro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-piperacin-1-carboxílico;
- (2-Morfolin-4-il-2-piridazin-3-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-Morfolin-4-il-2-(2-hidroxipiridin-4-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- 60 [2-(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(4,4-Difluoro-ciclohexil)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4,6-dicloro-1H-indol-5-carboxílico;
- [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-(6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;
- 65 [(R)-2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico;
- [(S)-2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico;

[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-isobutil-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-(3-metoxi-propil)-1H-indol-5-carboxílico;

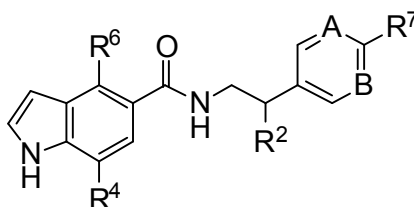
y  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-metil-1H-indol-5-carboxílico;

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 en configuración absoluta (S); en particular, el centro estereogénico en el átomo de carbono unido a R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> puede estar en configuración absoluta (R) o en configuración absoluta (S). Por ejemplo, un compuesto enumerado como [2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico puede ser [(S)-2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico, [(R)-2-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico o cualquier mezcla de los mismos.

Se entenderá que, en esta especificación, la frase "de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a X)", en la que "X" representa un número entero entre 2 y 36, se refiere a todas las realizaciones comprendidas entre 1) y X) en la alternativa, incluida la realización 1P) como una de las alternativas; por ejemplo, la frase "de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4)" significa "de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 1P) o 2) o 3) o 4)".

37) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 34) o 35), que también son compuestos de fórmula (I<sub>A7</sub>)



(I<sub>A7</sub>)

en la que

**A** representa N o CH;

**B** representa N o CH;

**R<sup>2</sup>** representa heterociclilo, que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con flúor, en el que el heterociclilo se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, azepanilo, 1,4-oxazepanilo y 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo; o

**R<sup>2</sup>** representa ciclohexilo, que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con flúor;

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxi-alcoxi (C<sub>2</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>6</sup>** representa flúor, cloro, metilo, etilo o fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>); y

**R<sup>7</sup>** representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

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

38) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 37), en la que

**A** representa N o CH;

**B** representa N o CH;

**R<sup>2</sup>** representa heterociclilo, que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con flúor, en el que el heterociclilo se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, azepanilo, 1,4-oxazepanilo y 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo; o

**R<sup>2</sup>** representa ciclohexilo, que está sin sustituir o di-sustituido con flúor;

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, cloro, metilo, etilo, n-propilo, iso-butilo, metoxi, etoxi, 2-hidroxi-etoxi o 3-metoxi-prop-1-ilo;

**R<sup>6</sup>** representa flúor, cloro, metilo, etilo o trifluorometilo; y

**R<sup>7</sup>** representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, ciclopropilo, metoxi o trifluorometilo;

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

39) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 37), en la que

**A** y **B** representan N, y **R<sup>7</sup>** representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o

**A** representa N, **B** representa CH, y **R<sup>7</sup>** representa hidrógeno, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o

**A** y **B** representan CH, y **R<sup>7</sup>** representa flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

**R<sup>2</sup>** representa pirrolidinilo, que está sin sustituir o di-sustituido con flúor; piperidinilo, que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con flúor; tetrahidropirano; morfolinilo; azepanilo; 1,4-oxazepanilo; 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo; o ciclohexilo, que está sin sustituir o di-sustituido con flúor;

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxi-alcoxi (C<sub>2</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

**R<sup>6</sup>** representa flúor, cloro, metilo, etilo o fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>);

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

40) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 37), en la que

**A** y **B** representan N, y **R<sup>7</sup>** representa hidrógeno, metilo, ciclopropilo o trifluorometilo; o

**A** representa N, **B** representa CH, y **R<sup>7</sup>** representa cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo; o

**A** y **B** representan CH, y **R<sup>7</sup>** representa flúor o cloro;

**R<sup>2</sup>** representa 3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-flúor-piperidin-1-ilo, 3,3-difluoro-piperidin-1-ilo, 4,4-difluoro-piperidin-1-ilo, tetrahidropirano-4-ilo, morfolin-4-ilo, azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo o 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilo;

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, cloro, metilo, etilo, n-propilo, iso-butilo, metoxi, etoxi, 2-hidroxi-etoxi o 3-metoxi-prop-1-ilo;

**R<sup>6</sup>** representa flúor, cloro, metilo, etilo o trifluorometilo;

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

41) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 37) a 40), en la que

**A** y **B** representan N;

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

42) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 37) a 41), en la que

**R<sup>2</sup>** representa piperidin-1-ilo, 4-fluoro-piperidin-1-ilo, 3,3-difluoro-piperidin-1-ilo o 4,4-difluoro-piperidin-1-ilo;

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

43) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 37) a 41), en la que

**R<sup>2</sup>** representa morfolin-4-ilo;

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

44) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 37) a 39) o 41), en la que

**R<sup>2</sup>** representa 4,4-difluoro-ciclohexilo;

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

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

[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-etil-1H-indol-5-carboxílico;

[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 7-acetil-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;

[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 7-metil-4-trifluorometil-1H-indol-5-carboxílico;

[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4,7-dimetil-1H-indol-5-carboxílico;

[(S)-2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-metil-1H-indol-5-carboxílico;

[(R)-2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-metil-1H-indol-5-carboxílico;

[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-etil-1H-indol-5-carboxílico;

[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 7-cloro-4-metil-1H-indol-5-carboxílico;

[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 7-metoxi-4-metil-1H-indol-5-carboxílico;

[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-etoxi-1H-indol-5-carboxílico;

[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-propil-1H-indol-5-carboxílico;

[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 7-(2-*terc*-butoxi-etoxi)-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;

[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-(2-hidroxi-etoxi)-1H-indol-5-carboxílico;

[(S)-2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico;

[(R)-2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico;

[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del 4-cloro-7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-indol-5-carboxílico;

[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4,7-difluoro-1H-indol-5-carboxílico; y

[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-fluoro-7-metoxi-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 en configuración absoluta (S); en particular, el centro estereogénico en el átomo de carbono unido a R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> puede estar en

configuración absoluta (R) o en configuración absoluta (S). Por ejemplo, un compuesto enumerado como [2-(2-metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-etoxi-1H-indol-5-carboxílico puede ser [(S)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-etoxi-1H-indol-5-carboxílico, [(R)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-etoxi-1H-indol-5-carboxílico o cualquier mezcla de los mismos.

5 Se entiende bien que la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1); o de acuerdo con la realización 1) limitados por las características de una realización dependiente de la realización 1; o de acuerdo con la realización 1) limitados por las características de una cascada de realizaciones dependientes de la forma de "realización 3) dependiente de la realización 2) dependiente de la realización 1)". En el caso de una realización dependiente de más de una realización adicional, se entiende que cada combinación está específicamente desvelada. También, en el caso de que una realización dependa de más de una realización adicional, y que una o varias de dichas realizaciones adicionales dependan ellas mismas de una o varias otras realizaciones, se entiende que cada combinación está específicamente desvelada si es obtenible con respecto a las dependencias dadas y las múltiples dependencias. En particular, las realizaciones que resultan de cascadas de más de 3 realizaciones 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 realizaciones posibles sobre la base de las dependencias de las realizaciones 1) a 45) como se desvelan anteriormente en el presente documento y que por lo tanto están específicamente desveladas en forma individual son los siguientes:

20 1, 1 P+1,2+1P+1,3+1P+1,4+1P+1,5+1P+1,6+1P+1, Y10, Y9, Y8, Y7, 7+Y10, 7+Y9, Y6, Y5, 8+Y10, 8+Y9, 8+Y8, 8+Y7, 8+7+Y10, 8+7+Y9, Y4, Y3, 9+Y10, 9+Y9, 9+Y6, 9+Y5, 9+8+Y10, 9+8+Y9, 9+8+Y8, 9+8+Y7, 9+8+7+Y10, 9+8+7+Y9, 10+3+1P+1, 10+6+1P+1, 10+Y10, 10+Y9, 10+Y4, 10+Y3, 10+9+Y10, 10+9+Y9, 10+9+Y6, 10+9+Y5, 10+9+8+Y10, 10+9+8+Y9, 10+9+8+Y8, 10+9+8+Y7, 10+9+8+7+Y10, 10+9+8+7+Y9, 11+3+1P+1, 11+6+1P+1, 11+Y10, 11+Y9, 11+10+3+1P+1, 11+10+6+1P+1, 11+10+Y10, 11+10+Y9, Y2+3+1P+1, Y2+6+1 P+1, Y2+Y10, Y2+Y9, Y2+Y6, Y2+Y5, Y2+8+Y10, Y2+8+Y9, Y2+8+Y8, Y2+8+Y7, Y2+8+7+Y10, Y2+8+7+Y9, 12+3+1P+1, 12+6+1 P+1, 12+Y10, 12+Y9, 12+Y6, 12+Y5, 12+8+Y10, 12+8+Y9, 12+8+Y8, 12+8+Y7, 12+8+7+Y10, 12+8+7+Y9, 12+11+3+1P+1, 12+11+6+1P+1, 12+11+Y10, 12+11+Y9, Y1+3+1P+1, Y1+6+1 P+1, Y1+Y10, Y1+Y9, Y1+Y4, Y1+Y3, Y1+9+Y10, Y1+9+Y9, Y1+9+Y6, Y1+9+Y5, Y1+9+8+Y10, Y1+9+8+Y9, Y1+9+8+Y8, Y1+9+8+Y7, Y1+9+8+7+Y10, Y1+9+8+7+Y9, 13+3+1P+1, 13+6+1P+1, 13+Y10, 13+Y9, 13+11+3+1P+1, 13+11+6+1 P+1, 13+11+Y10,13+11+Y9, 13+11+10+3+1P+1,13+11+10+6+1P+1,13+11+10+Y10, 13+11+10+Y9,13+Y2+3+1 P+1, 13+Y2+6+1 P+1, 13+Y2+Y10, 13+Y2+Y9, 13+Y2+Y6, 13+Y2+Y5, 13+Y2+8+Y10, 13+Y2+8+Y9, 13+Y2+8+Y8, 13+Y2+8+Y7, 13+Y2+8+7+Y10, 13+Y2+8+7+Y9, 13+12+3+1 P+1, 13+12+6+1 P+1, 13+12+Y10, 13+12+Y6, 13+12+Y5, 13+12+8+Y10, 13+12+8+Y9, 13+12+8+Y8, 13+12+8+Y7, 13+12+8+7+Y10, 13+12+8+7+Y9, 13+12+11+3+1 P+1, 13+12+11+6+1 P+1, 13+12+11+Y10, 13+12+11+Y9, 13+Y1+3+1P+1, 13+Y1+6+1P+1, 13+Y1+Y10, 13+Y1+Y9, 13+Y1+Y4, 13+Y1+Y3, 13+Y1+9+Y10, 13+Y1+9+Y9, 13+Y1+9+Y6, 13+Y1+9+Y5, 13+Y1+9+8+Y10, 13+Y1+9+8+Y9, 13+Y1+9+8+Y8, 13+Y1+9+8+Y7, 13+Y1+9+8+7+Y10, 13+Y1+9+8+7+Y9, 14+3+1 P+1, 14+6+1P+1, 14+Y10, 14+Y9, 14+12+3+1 P+1, 14+12+6+1 P+1, 14+12+Y10, 14+12+Y9, 14+12+Y6, 14+12+Y5, 14+12+8+Y10, 14+12+8+Y9, 14+12+8+Y8, 14+12+8+Y7, 14+12+8+7+Y10, 14+12+8+7+Y9,14+12+11+3+1P+1,14+12+11+6+1P+1,14+12+11+Y10,14+12+11+Y9, 14+Y1+3+1P+1,14+Y1+6+1 P+1, 14+Y1+Y10, 14+Y1+Y9, 14+Y1+Y4, 14+Y1+Y3, 14+Y1+9+Y10, 14+Y1+9+Y9, 14+Y1+9+Y6, 14+Y1+9+Y5, 14+Y1+9+8+Y10, 14+Y1+9+8+Y9, 14+Y1+9+8+Y8, 14+Y1+9+8+Y7, 14+Y1+9+8+7+Y10, 14+Y1+9+8+7+Y9, 15+13+3+1 P+1, 15+13+6+1 P+1, 15+13+Y10, 15+13+Y9, 15+13+11+3+1 P+1, 15+13+11+6+1P+1,15+13+11+Y10,15+13+11+Y9, 15+13+11+10+3+1P+1, 15+13+11+10+6+1P+1,15+13+11+10+Y10, 15+13+11+10+Y9, 15+13+Y2+3+1P+1, 15+13+Y2+6+1 P+1, 15+13+Y2+Y10, 15+13+Y2+Y9, 15+13+Y2+Y6, 15+13+Y2+Y5, 15+13+Y2+8+Y10, 15+13+Y2+8+Y9, 15+13+Y2+8+Y8, 15+13+Y2+8+Y7, 15+13+Y2+8+7+Y10, 15+13+Y2+8+7+Y9, Z8+3+1P+1, Z8+6+1 P+1, Z8+Y10, Z8+Y9, Z8+Y6, Z8+Y5, Z8+8+Y10, Z8+8+Y9, Z8+8+Y8, Z8+8+Y7, Z8+8+7+Y10, Z8+8+7+Y9, Z8+11+3+1 P+1, Z8+11+6+1 P+1, Z8+11+Y10, Z8+11+Y9, 15+13+Y1+3+1P+1, 15+13+Y1+6+1P+1, 15+13+Y1+Y10, 15+13+Y1+Y9, 15+13+Y1+Y4, 15+13+Y1+Y3, 15+13+Y1+9+Y10, 15+13+Y1+9+Y9, 15+13+Y1+9+Y6, 15+13+Y1+9+Y5, 15+13+Y1+9+8+Y10, 15+13+Y1+9+8+Y9, 15+13+Y1+9+8+Y8, 15+13+Y1+9+8+Y7, 15+13+Y1+9+8+7+Y10, 15+13+Y1+9+8+7+Y9, 16+13+3+1P+1, 16+13+6+1 P+1, 16+13+Y10, 16+13+Y9, 16+13+11+3+1 P+1, 16+13+11+6+1 P+1, 16+13+11+Y10, 16+13+11+Y9, 16+13+11+10+3+1P+1, 16+13+11+10+6+1 P+1, 16+13+11+10+Y10, 16+13+11+10+Y9, 16+13+Y2+3+1P+1, 16+13+Y2+6+1P+1, 16+13+Y2+Y10, 16+13+Y2+Y9, 16+13+Y2+Y6, 16+13+Y2+Y5, 16+13+Y2+8+Y10, 16+13+Y2+8+Y9, 16+13+Y2+8+Y8, 16+13+Y2+8+Y7, 16+13+Y2+8+7+Y10, 16+13+Y2+8+7+Y9, 16+13+12+3+1P+1, 16+13+12+6+1P+1, 16+13+12+Y10, 16+13+12+Y9, 16+13+12+Y6, 16+13+12+Y5, 16+13+12+8+Y10, 16+13+12+8+Y9, 16+13+12+8+Y8, 16+13+12+8+Y7, 16+13+12+8+7+Y10, 16+13+12+8+7+Y9, 16+13+12+11+3+1P+1, 16+13+12+11+6+1 P+1, 16+13+12+11+Y10, 16+13+12+11+Y9, 16+13+Y1+3+1P+1, 16+13+Y1+6+1P+1, 16+13+Y1+Y10, 16+13+Y1+Y9, 16+13+Y1+Y4, 16+13+Y1+Y3, 16+13+Y1+9+Y10, 16+13+Y1+9+Y9, 16+13+Y1+9+Y6, 16+13+Y1+9+Y5, 16+13+Y1+9+8+Y10, 16+13+Y1+9+8+Y9, 16+13+Y1+9+8+Y8, 16+13+Y1+9+8+Y7, 16+13+Y1+9+8+7+Y10, 16+13+Y1+9+8+7+Y9, 17+13+3+1P+1, 17+13+6+1P+1, 17+13+Y10, 17+13+Y9, Z7+3+1P+1, Z7+6+1P+1, Z7+Y10, Z7+Y9, Z7+10+3+1P+1, Z7+10+6+1P+1, Z7+10+Y10, Z7+10+Y9, 17+13+Y2+3+1P+1, 17+13+Y2+6+1P+1, 17+13+Y2+Y10, 17+13+Y2+Y9, 17+13+Y2+Y6, 17+13+Y2+Y5, 17+13+Y2+8+Y10, 17+13+Y2+8+Y9, 17+13+Y2+8+Y8, 17+13+Y2+8+Y7,17+13+Y2+8+7+Y10, 17+13+Y2+8+7+Y9,Z6+3+1P+1,Z6+6+1P+1, Z6+Y10,

Z6+Y9, Z6+Y6, Z6+Y5, Z6+8+Y10, Z6+8+Y9, Z6+8+Y8, Z6+8+Y7, Z6+8+7+Y10, Z6+8+7+Y9, Z6+11+3+1P+1,  
 Z6+11+6+1 P+1, Z6+11+Y10, Z6+11+Y9, 17+13+Y1+3+1P+1, 17+13+Y1+6+1P+1, 17+13+Y1+Y10,  
 17+13+Y1+Y9, 17+13+Y1+Y4, 17+13+Y1+Y3, 17+13+Y1+9+Y10, 17+13+Y1+9+Y9, 17+13+Y1+9+Y6,  
 17+13+Y1+9+Y5, 17+13+Y1+9+8+Y10, 17+13+Y1+9+8+Y9, 17+13+Y1+9+8+Y8, 17+13+Y1+9+8+Y7,  
 5 17+13+Y1+9+8+7+Y10, 17+13+Y1+9+8+7+Y9, Z5+3+1P+1, Z5+6+1P+1, Z5+Y10, Z5+Y9, Z5+11+3+1 P+1,  
 Z5+11+6+1 P+1, Z5+11+Y10, Z5+11+Y9, Z5+11+10+3+1 P+1, Z5+11+10+6+1 P+1, Z5+11+10+Y10,  
 Z5+11+10+Y9, Z5+Y2+3+1P+1, Z5+Y2+6+1P+1, Z5+Y2+Y10, Z5+Y2+Y9, Z5+Y2+Y6, Z5+Y2+Y5,  
 Z5+Y2+8+Y10, Z5+Y2+8+Y9, Z5+Y2+8+Y8, Z5+Y2+8+Y7, Z5+Y2+8+7+Y10, Z5+Y2+8+7+Y9, Z5+12+3+1P+1,  
 10 Z5+12+6+1P+1, Z5+12+Y10, Z5+12+Y9, Z5+12+Y6, Z5+12+Y5, Z5+12+8+Y10, Z5+12+8+Y9, Z5+12+8+Y8,  
 Z5+12+8+Y7, Z5+12+8+7+Y10, Z5+12+8+7+Y9, Z5+12+11+3+1 P+1, Z5+12+11+6+1 P+1, Z5+12+11+Y10,  
 Z5+12+11+Y9, Z5+Y1+3+1P+1, Z5+Y1+6+1P+1, Z5+Y1+Y10, Z5+Y1+Y9, Z5+Y1+Y4, Z5+Y1+Y3,  
 Z5+Y1+9+Y10, Z5+Y1+9+Y9, Z5+Y1+9+Y6, Z5+Y1+9+Y5, Z5+Y1+9+8+Y10, Z5+Y1+9+8+Y9, Z5+Y1+9+8+Y8,  
 Z5+Y1+9+8+Y7, Z5+Y1+9+8+7+Y10, Z5+Y1+9+8+7+Y9,  
 15 18+17+13+3+1P+1, 18+17+13+6+1P+1, 18+17+13+Y10, 18+17+13+Y9, 18+Z7+3+1P+1, 18+Z7+6+1P+1,  
 18+Z7+Y10, 18+Z7+Y9, 18+Z7+10+3+1P+1, 18+Z7+10+6+1 P+1, 18+Z7+10+Y10, 18+Z7+10+Y9,  
 18+17+13+Y2+3+1P+1, 18+17+13+Y2+6+1P+1, 18+17+13+Y2+Y10, 18+17+13+Y2+Y9, 18+17+13+Y2+Y6,  
 18+17+13+Y2+Y5, 18+17+13+Y2+8+Y10, 18+17+13+Y2+8+Y9, 18+17+13+Y2+8+Y8, 18+17+13+Y2+8+Y7,  
 18+17+13+Y2+8+7+Y10, 18+17+13+Y2+8+7+Y9, 18+Z6+3+1P+1, 18+Z6+6+1P+1, 18+Z6+Y10, 18+Z6+Y9,  
 18+Z6+Y6, 18+Z6+Y5, 18+Z6+8+Y10, 18+Z6+8+Y9, 18+Z6+8+Y8, 18+Z6+8+Y7, 18+Z6+8+7+Y10,  
 20 18+Z6+8+7+Y9, 18+Z6+11+3+1 P+1, 18+Z6+11+6+1 P+1, 18+Z6+11+Y10, 18+Z6+11+Y9,  
 18+17+13+Y1+3+1P+1, 18+17+13+Y1+6+1P+1, 18+17+13+Y1+Y10, 18+17+13+Y1+Y9, 18+17+13+Y1+Y4,  
 18+17+13+Y1+Y3, 18+17+13+Y1+9+Y10, 18+17+13+Y1+9+Y9, 18+17+13+Y1+9+Y6, 18+17+13+Y1+9+Y5,  
 18+17+13+Y1+9+8+Y10, 18+17+13+Y1+9+8+Y9, 18+17+13+Y1+9+8+Y8, 18+17+13+Y1+9+8+Y7,  
 18+17+13+Y1+9+8+7+Y10, 18+17+13+Y1+9+8+7+Y9, Z4+3+1P+1, Z4+6+1P+1, Z4+Y10, Z4+Y9,  
 25 Z4+11+3+1P+1, Z4+11+6+1 P+1, Z4+11+Y10, Z4+11+Y9, Z4+11+10+3+1 P+1, Z4+11+10+6+1P+1,  
 Z4+11+10+Y10, Z4+11+10+Y9, Z4+Y2+3+1P+1, Z4+Y2+6+1P+1, Z4+Y2+Y10, Z4+Y2+Y9, Z4+Y2+Y6,  
 Z4+Y2+Y5, Z4+Y2+8+Y10, Z4+Y2+8+Y9, Z4+Y2+8+Y8, Z4+Y2+8+Y7, Z4+Y2+8+7+Y10,  
 Z4+Y2+8+7+Y9, Z4+12+3+1P+1, Z4+12+6+1P+1, Z4+12+Y10, Z4+12+Y9, Z4+12+Y6, Z4+12+Y5, Z4+12+8+Y10,  
 30 Z4+12+8+Y9, Z4+12+8+Y8, Z4+12+8+Y7, Z4+12+8+7+Y10, Z4+12+8+7+Y9, Z4+12+11+3+1 P+1,  
 Z4+12+11+6+1P+1, Z4+12+11+Y10, Z4+12+11+Y9, Z4+Y1+3+1P+1, Z4+Y1+6+1P+1, Z4+Y1+Y10, Z4+Y1+Y9,  
 Z4+Y1+Y4, Z4+Y1+Y3, Z4+Y1+9+Y10, Z4+Y1+9+Y9, Z4+Y1+9+Y6, Z4+Y1+9+Y5, Z4+Y1+9+8+Y10,  
 Z4+Y1+9+8+Y9, Z4+Y1+9+8+Y8, Z4+Y1+9+8+Y7, Z4+Y1+9+8+7+Y10, Z4+Y1+9+8+7+Y9, Z3+3+1P+1, Z3+6+1  
 P+1, Z3+Y10, Z3+Y9, Z3+11+3+1 P+1, Z3+11+6+1P+1, Z3+11+Y10, Z3+11+Y9, Z3+11+10+3+1 P+1,  
 Z3+11+10+6+1P+1, Z3+11+10+Y10, Z3+11+10+Y9, Z3+Y2+3+1P+1, Z3+Y2+6+1P+1, Z3+Y2+Y10, Z3+Y2+Y9,  
 35 Z3+Y2+Y6, Z3+Y2+Y5, Z3+Y2+8+Y10, Z3+Y2+8+Y9, Z3+Y2+8+Y8, Z3+Y2+8+Y7, Z3+Y2+8+7+Y10,  
 Z3+Y2+8+7+Y9, Z3+12+3+1P+1, Z3+12+6+1P+1, Z3+12+Y10, Z3+12+Y9, Z3+12+Y6, Z3+12+Y5, Z3+12+8+Y10,  
 Z3+12+8+Y9, Z3+12+8+Y8, Z3+12+8+Y7, Z3+12+8+7+Y10, Z3+12+8+7+Y9, Z3+12+11+3+1 P+1,  
 Z3+12+11+6+1P+1, Z3+12+11+Y10, Z3+12+11+Y9, Z3+Y1+3+1P+1, Z3+Y1+6+1P+1, Z3+Y1+Y10, Z3+Y1+Y9,  
 Z3+Y1+Y4, Z3+Y1+Y3, Z3+Y1+9+Y10, Z3+Y1+9+Y9, Z3+Y1+9+Y6, Z3+Y1+9+Y5, Z3+Y1+9+8+Y10,  
 40 Z3+Y1+9+8+Y9, Z3+Y1+9+8+Y8, Z3+Y1+9+8+Y7, Z3+Y1+9+8+7+Y10, Z3+Y1+9+8+7+Y9, Z2+3+1P+1,  
 Z2+6+1P+1, Z2+Y10, Z2+Y9, Z2+11+3+1 P+1, Z2+11+6+1P+1, Z2+11+Y10, Z2+11+Y9, Z2+11+10+3+1 P+1,  
 Z2+11+10+6+1P+1, Z2+11+10+Y10, Z2+11+10+Y9, Z2+Y2+3+1P+1, Z2+Y2+6+1P+1, Z2+Y2+Y10, Z2+Y2+Y9,  
 Z2+Y2+Y6, Z2+Y2+Y5, Z2+Y2+8+Y10, Z2+Y2+8+Y9, Z2+Y2+8+Y8, Z2+Y2+8+Y7, Z2+Y2+8+7+Y10,  
 Z2+Y2+8+7+Y9, Z2+12+3+1P+1, Z2+12+6+1P+1, Z2+12+Y10, Z2+12+Y9, Z2+12+Y6, Z2+12+Y5, Z2+12+8+Y10,  
 45 Z2+12+8+Y9, Z2+12+8+Y8, Z2+12+8+Y7, Z2+12+8+7+Y10, Z2+12+8+7+Y9, Z2+12+11+3+1 P+1,  
 Z2+12+11+6+1P+1, Z2+12+11+Y10, Z2+12+11+Y9, Z2+Y1+3+1P+1, Z2+Y1+6+1P+1, Z2+Y1+Y10, Z2+Y1+Y9,  
 Z2+Y1+Y4, Z2+Y1+Y3, Z2+Y1+9+Y10, Z2+Y1+9+Y9, Z2+Y1+9+Y6, Z2+Y1+9+Y5, Z2+Y1+9+8+Y10,  
 Z2+Y1+9+8+Y9, Z2+Y1+9+8+Y8, Z2+Y1+9+8+Y7, Z2+Y1+9+8+7+Y10, Z2+Y1+9+8+7+Y9, Z1+3+1P+1,  
 Z1+6+1P+1, Z1+Y10, Z1+Y9, Z1+11+3+1 P+1, Z1+11+6+1P+1, Z1+11+Y10, Z1+11+Y9, Z1+11+10+3+1 P+1,  
 50 Z1+11+10+6+1P+1, Z1+11+10+Y10, Z1+11+10+Y9, Z1+Y2+3+1P+1, Z1+Y2+6+1P+1, Z1+Y2+Y10, Z1+Y2+Y9,  
 Z1+Y2+Y6, Z1+Y2+Y5, Z1+Y2+8+Y10, Z1+Y2+8+Y9, Z1+Y2+8+Y8, Z1+Y2+8+Y7, Z1+Y2+8+7+Y10,  
 Z1+Y2+8+7+Y9, Z1+12+3+1P+1, Z1+12+6+1P+1, Z1+12+Y10, Z1+12+Y9, Z1+12+Y6, Z1+12+Y5, Z1+12+8+Y10,  
 Z1+12+8+Y9, Z1+12+8+Y8, Z1+12+8+Y7, Z1+12+8+7+Y10, Z1+12+8+7+Y9, Z1+12+11+3+1 P+1,  
 Z1+12+11+6+1P+1, Z1+12+11+Y10, Z1+12+11+Y9, Z1+Y1+3+1P+1, Z1+Y1+6+1P+1, Z1+Y1+Y10, Z1+Y1+Y9,  
 55 Z1+Y1+Y4, Z1+Y1+Y3, Z1+Y1+9+Y10, Z1+Y1+9+Y9, Z1+Y1+9+Y6, Z1+Y1+9+Y5, Z1+Y1+9+8+Y10,  
 Z1+Y1+9+8+Y9, Z1+Y1+9+8+Y8, Z1+Y1+9+8+Y7, Z1+Y1+9+8+7+Y10, Z1+Y1+9+8+7+Y9, 20+17+13+3+1P+1,  
 20+17+13+6+1P+1, 20+17+13+Y10, 20+17+13+Y9, 20+Z7+3+1P+1, 20+Z7+6+1P+1, 20+Z7+Y10, 20+Z7+Y9,  
 20+Z7+10+3+1 P+1, 20+Z7+10+6+1 P+1, 20+Z7+10+Y10, 20+Z7+10+Y9, 20+17+13+Y2+3+1P+1,  
 20+17+13+Y2+6+1P+1, 20+17+13+Y2+Y10, 20+17+13+Y2+Y9, 20+17+13+Y2+Y6, 20+17+13+Y2+Y5,  
 60 20+17+13+Y2+8+Y10, 20+17+13+Y2+8+Y9, 20+17+13+Y2+8+Y8, 20+17+13+Y2+8+Y7,  
 20+17+13+Y2+8+7+Y10, 20+17+13+Y2+8+7+Y9, 20+Z6+3+1P+1, 20+Z6+6+1 P+1, 20+Z6+Y10, 20+Z6+Y9,  
 20+Z6+Y6, 20+Z6+Y5, 20+Z6+8+Y10, 20+Z6+8+Y9, 20+Z6+8+Y8, 20+Z6+8+Y7, 20+Z6+8+7+Y10,  
 20+Z6+8+7+Y9, 20+Z6+11+3+1 P+1, 20+Z6+11+6+1 P+1, 20+Z6+11+Y10, 20+Z6+11+Y9,  
 20+17+13+Y1+3+1P+1, 20+17+13+Y1+6+1P+1, 20+17+13+Y1+Y10, 20+17+13+Y1+Y9, 20+17+13+Y1+Y4,  
 65 20+17+13+Y1+Y3, 20+17+13+Y1+9+Y10, 20+17+13+Y1+9+Y9, 20+17+13+Y1+9+Y6, 20+17+13+Y1+9+Y5,  
 20+17+13+Y1+9+8+Y10, 20+17+13+Y1+9+8+Y9, 20+17+13+Y1+9+8+Y8, 20+17+13+Y1+9+8+Y7,

ES 2 618 056 T3

20+17+13+Y1+9+8+7+Y10, 20+17+13+Y1+9+8+7+Y9, 20+Z5+3+1P+1,20+Z5+6+1P+1,20+Z5+Y10, 20+Z5+Y9, 20+Z5+11+3+1 P+1, 20+Z5+11+6+1P+1, 20+Z5+11+Y10, 20+Z5+11+Y9, 20+Z5+11+10+3+1 P+1, 20+Z5+11+10+6+1 P+1, 20+Z5+11+10+Y10, 20+Z5+11+10+Y9, 20+Z5+Y2+3+1P+1, 20+Z5+Y2+6+1P+1, 20+Z5+Y2+Y10, 20+Z5+Y2+Y9, 20+Z5+Y2+Y6, 20+Z5+Y2+Y5, 20+Z5+Y2+8+Y10, 20+Z5+Y2+8+Y9, 20+Z5+Y2+8+Y8, 20+Z5+Y2+8+Y7, 20+Z5+Y2+8+7+Y10, 20+Z5+Y2+8+7+Y9, 20+Z5+12+3+1 P+1, 20+Z5+12+6+1 P+1, 20+Z5+12+Y10, 20+Z5+12+Y9, 20+Z5+12+Y6, 20+Z5+12+Y5, 20+Z5+12+8+Y10, 20+Z5+12+8+Y9, 20+Z5+12+8+Y8, 20+Z5+12+8+Y7, 20+Z5+12+8+Y6, 20+Z5+12+8+7+Y10, 20+Z5+12+8+7+Y9, 20+Z5+12+11+3+1 P+1, 20+Z5+12+11+6+1 P+1, 20+Z5+12+11+Y10, 20+Z5+12+11+Y9, 20+Z5+Y1+3+1P+1, 20+Z5+Y1+6+1P+1, 20+Z5+Y1+Y10, 20+Z5+Y1+Y9, 20+Z5+Y1+Y4, 20+Z5+Y1+Y3, 20+Z5+Y1+9+Y10, 20+Z5+Y1+9+Y9, 20+Z5+Y1+9+Y6, 20+Z5+Y1+9+Y5, 20+Z5+Y1+9+8+Y10, 20+Z5+Y1+9+8+Y9, 20+Z5+Y1+9+8+Y8, 20+Z5+Y1+9+8+Y7, 20+Z5+Y1+9+8+7+Y10, 20+Z5+Y1+9+8+7+Y9, 20+18+17+13+3+1P+1, 20+18+17+13+6+1P+1, 20+18+17+13+Y10, 20+18+17+13+Y9, 20+18+Z7+3+1P+1, 20+18+Z7+6+1P+1, 20+18+Z7+Y10, 20+18+Z7+Y9, 20+18+Z7+10+3+1P+1, 20+18+Z7+10+6+1 P+1, 20+18+Z7+10+Y10, 20+18+Z7+10+Y9, 20+18+17+13+Y2+3+1P+1, 20+18+17+13+Y2+6+1P+1, 20+18+17+13+Y2+Y10, 20+18+17+13+Y2+Y9, 20+18+17+13+Y2+Y6, 20+18+17+13+Y2+Y5, 20+18+17+13+Y2+8+Y10, 20+18+17+13+Y2+8+Y9, 20+18+17+13+Y2+8+Y8, 20+18+17+13+Y2+8+Y7,20+18+17+13+Y2+8+7+Y10, 20+18+17+13+Y2+8+7+Y9, 20+18+Z6+3+1P+1, 20+18+Z6+6+1P+1, 20+18+Z6+Y10, 20+18+Z6+Y9, 20+18+Z6+Y6, 20+18+Z6+Y5, 20+18+Z6+8+Y10, 20+18+Z6+8+Y9, 20+18+Z6+8+Y8, 20+18+Z6+8+Y7, 20+18+Z6+8+7+Y10, 20+18+Z6+8+7+Y9, 20+18+Z6+11+3+1P+1, 20+18+Z6+11+6+1P+1, 20+18+Z6+11+Y10, 20+18+Z6+11+Y9, 20+18+17+13+Y1+3+1P+1, 20+18+17+13+Y1+6+1P+1, 20+18+17+13+Y1+Y10, 20+18+17+13+Y1+Y9, 20+18+17+13+Y1+Y4, 20+18+17+13+Y1+Y3, 20+18+17+13+Y1+9+Y10, 20+18+17+13+Y1+9+Y9, 20+18+17+13+Y1+9+Y6, 20+18+17+13+Y1+9+Y5, 20+18+17+13+Y1+9+8+Y10, 20+18+17+13+Y1+9+8+Y9, 20+18+17+13+Y1+9+8+Y8, 20+18+17+13+Y1+9+8+Y7, 20+18+17+13+Y1+9+8+7+Y10, 20+18+17+13+Y1+9+8+7+Y9, 20+18+17+13+Y1+9+8+7+Y9, 22+13+3+1P+1, 22+13+6+1P+1, 22+13+Y10, 22+13+Y9, 22+13+11+3+1 P+1, 22+13+11+6+1P+1, 22+13+11+Y10, 22+13+11+Y9, 22+13+11+10+3+1 P+1, 22+13+11+10+6+1P+1, 22+13+11+10+Y10, 22+13+11+10+Y9, 22+13+Y2+3+1P+1, 22+13+Y2+6+1P+1, 22+13+Y2+Y10, 22+13+Y2+Y9, 22+13+Y2+Y6, 22+13+Y2+Y5, 22+13+Y2+8+Y10, 22+13+Y2+8+Y9, 22+13+Y2+8+Y8, 22+13+Y2+8+Y7, 22+13+Y2+8+7+Y10, 22+13+Y2+8+7+Y9, 22+13+12+3+1P+1, 22+13+12+6+1P+1, 22+13+12+Y10, 22+13+12+Y9, 22+13+12+Y6, 22+13+12+Y5, 22+13+12+8+Y10, 22+13+12+8+Y9, 22+13+12+8+Y8, 22+13+12+8+Y7, 22+13+12+8+7+Y10, 22+13+12+8+7+Y9, 22+13+12+11+3+1P+1, 22+13+12+11+6+1P+1, 22+13+12+11+Y10, 22+13+12+11+Y9, 22+13+Y1+3+1P+1, 22+13+Y1+6+1P+1, 22+13+Y1+Y10, 22+13+Y1+Y9, 22+13+Y1+Y4, 22+13+Y1+Y3, 22+13+Y1+9+Y10, 22+13+Y1+9+Y9, 22+13+Y1+9+Y6, 22+13+Y1+9+Y5, 22+13+Y1+9+8+Y10, 22+13+Y1+9+8+Y9, 22+13+Y1+9+8+Y8, 22+13+Y1+9+8+Y7, 22+13+Y1+9+8+7+Y10, 22+13+Y1+9+8+7+Y9, 23+13+3+1P+1, 23+13+6+1 P+1, 23+13+Y10, 23+13+Y9, 23+13+11+3+1P+1,23+13+11+6+1P+1,23+13+11+Y10,23+13+11+Y9, 23+13+11+10+3+1P+1, 23+13+11+10+6+1 P+1, 23+13+11+10+Y10, 23+13+11+10+Y9, 23+13+Y2+3+1P+1, 23+13+Y2+6+1 P+1, 23+13+Y2+Y10, 23+13+Y2+Y9, 23+13+Y2+Y6, 23+13+Y2+Y5, 23+13+Y2+8+Y10, 23+13+Y2+8+Y9, 23+13+Y2+8+Y8, 23+13+Y2+8+Y7, 23+13+Y2+8+7+Y10, 23+13+Y2+8+7+Y9, 23+13+12+3+1P+1, 23+13+12+6+1P+1, 23+13+12+Y10, 23+13+12+Y9, 23+13+12+Y6, 23+13+12+Y5, 23+13+12+8+Y10, 23+13+12+8+Y9, 23+13+12+8+Y8, 23+13+12+8+Y7, 23+13+12+8+7+Y10, 23+13+12+8+7+Y9, 23+13+12+11+3+1P+1, 23+13+12+11+6+1P+1, 23+13+12+11+Y10, 23+13+12+11+Y9, 23+13+Y1+3+1P+1, 23+13+Y1+6+1P+1, 23+13+Y1+9+Y10, 23+13+Y1+9+Y9, 23+13+Y1+9+Y6, 23+13+Y1+9+Y5, 23+13+Y1+9+8+Y10, 23+13+Y1+9+8+Y9, 23+13+Y1+9+8+Y8, 23+13+Y1+9+8+Y7, 23+13+Y1+9+8+7+Y10, 23+13+Y1+9+8+7+Y9, 24+13+3+1P+1, 24+13+6+1 P+1, 24+13+Y10, 24+13+Y9, 24+13+11+3+1 P+1, 24+13+11+6+1 P+1, 24+13+11+Y10, 24+13+11+Y9, 24+13+11+10+3+1P+1, 24+13+11+10+6+1P+1, 24+13+11+10+Y10, 24+13+11+10+Y9, 24+13+Y2+3+1P+1, 24+13+Y2+6+1 P+1, 24+13+Y2+Y10, 24+13+Y2+Y9, 24+13+Y2+Y6, 24+13+Y2+Y5, 24+13+Y2+8+Y10, 24+13+Y2+8+Y9, 24+13+Y2+8+Y8, 24+13+Y2+8+Y7, 24+13+Y2+8+7+Y10, 24+13+Y2+8+7+Y9, 24+13+12+3+1P+1, 24+13+12+6+1P+1, 24+13+12+Y10, 24+13+12+Y9, 24+13+12+Y6, 24+13+12+Y5, 24+13+12+8+Y10, 24+13+12+8+Y9, 24+13+12+8+Y8, 24+13+12+8+Y7, 24+13+12+8+7+Y10, 24+13+12+8+7+Y9, 24+13+12+11+3+1 P+1, 24+13+12+11+6+1 P+1, 24+13+12+11+Y10, 24+13+12+11+Y9, 24+13+Y1+3+1P+1, 24+13+Y1+6+1P+1, 24+13+Y1+Y10, 24+13+Y1+Y9, 24+13+Y1+Y4, 24+13+Y1+Y3, 24+13+Y1+9+Y10, 24+13+Y1+9+Y9, 24+13+Y1+9+Y6, 24+13+Y1+9+Y5, 24+13+Y1+9+8+Y10, 24+13+Y1+9+8+Y9, 24+13+Y1+9+8+Y8, 24+13+Y1+9+8+Y7, 24+13+Y1+9+8+7+Y10, 24+13+Y1+9+8+7+Y9, 24+17+13+3+1 P+1, 24+17+13+6+1 P+1, 24+17+13+Y10, 24+17+13+Y9, 24+Z7+3+1P+1, 24+Z7+6+1P+1, 24+Z7+Y10, 24+Z7+Y9, 24+Z7+10+3+1P+1, 24+Z7+10+6+1P+1, 24+Z7+10+Y10, 24+Z7+10+Y9, 24+17+13+Y2+3+1P+1, 24+17+13+Y2+6+1P+1, 24+17+13+Y2+Y10, 24+17+13+Y2+Y9, 24+17+13+Y2+Y6, 24+17+13+Y2+Y5, 24+17+13+Y2+8+Y10, 24+17+13+Y2+8+Y9, 24+17+13+Y2+8+Y8, 24+17+13+Y2+8+Y7, 24+17+13+Y2+8+7+Y10, 24+17+13+Y2+8+7+Y9, 24+Z6+3+1P+1, 24+Z6+6+1P+1, 24+Z6+Y10, 24+Z6+Y9, 24+Z6+Y6, 24+Z6+Y5, 24+Z6+8+Y10, 24+Z6+8+Y9, 24+Z6+8+Y8, 24+Z6+8+Y7, 24+Z6+8+7+Y10, 24+Z6+8+7+Y9, 24+Z6+11+3+1 P+1, 24+Z6+11+6+1 P+1, 24+Z6+11+Y10, 24+Z6+11+Y9, 24+17+13+Y1+3+1 P+1, 24+17+13+Y1+6+1P+1, 24+17+13+Y1+Y10, 24+17+13+Y1+Y9, 24+17+13+Y1+Y4, 24+17+13+Y1+Y3, 24+17+13+Y1+9+Y10, 24+17+13+Y1+9+Y9, 24+17+13+Y1+9+Y6, 24+17+13+Y1+9+Y5, 24+17+13+Y1+9+8+Y10, 24+17+13+Y1+9+8+Y9, 24+17+13+Y1+9+8+Y8, 24+17+13+Y1+9+8+Y7, 24+17+13+Y1+9+8+7+Y10, 24+17+13+Y1+9+8+7+Y9, 25+13+3+1P+1,25+13+6+1P+1,25+13+Y10,25+13+Y9,



ES 2 618 056 T3

25+13+11+3+1 P+1, 25+13+11+6+1 P+1, 25+13+11+Y10, 25+13+11+Y9, 25+13+11+10+3+1 P+1,  
 25+13+11+10+6+1P+1, 25+13+11+10+Y10, 25+13+11+10+Y9, 25+13+Y2+3+1P+1, 25+13+Y2+6+1P+1,  
 25+13+Y2+Y10, 25+13+Y2+Y9, 25+13+Y2+Y6, 25+13+Y2+Y5, 25+13+Y2+8+Y10, 25+13+Y2+8+Y9,  
 25+13+Y2+8+Y8, 25+13+Y2+8+Y7, 25+13+Y2+8+7+Y10, 25+13+Y2+8+7+Y9, 25+13+12+3+1P+1,  
 5 25+13+12+6+1P+1, 25+13+12+Y10, 25+13+12+Y9, 25+13+12+Y6, 25+13+12+Y5, 25+13+12+8+Y10,  
 25+13+12+8+Y9, 25+13+12+8+Y8, 25+13+12+8+Y7, 25+13+12+8+7+Y10, 25+13+12+8+7+Y9,  
 25+13+12+11+3+1P+1, 25+13+12+11+6+1P+1, 25+13+12+11+Y10, 25+13+12+11+Y9, 25+13+Y1+3+1P+1,  
 25+13+Y1+6+1P+1, 25+13+Y1+Y10, 25+13+Y1+Y9, 25+13+Y1+Y4, 25+13+Y1+Y3, 25+13+Y1+9+Y10,  
 25+13+Y1+9+Y9, 25+13+Y1+9+Y6, 25+13+Y1+9+Y5, 25+13+Y1+9+8+Y10, 25+13+Y1+9+8+Y9,  
 10 25+13+Y1+9+8+Y8, 25+13+Y1+9+8+Y7, 25+13+Y1+9+8+7+Y10, 25+13+Y1+9+8+7+Y9, 25+Z4+3+1P+1,  
 25+Z4+6+1P+1, 25+Z4+Y10, 25+Z4+Y9, 25+Z4+11+3+1 P+1, 25+Z4+11+6+1P+1, 25+Z4+11+Y10,  
 25+Z4+11+Y9, 25+Z4+11+10+3+1P+1, 25+Z4+11+10+6+1P+1, 25+Z4+11+10+Y10, 25+Z4+11+10+Y9,  
 25+Z4+Y2+3+1P+1, 25+Z4+Y2+6+1P+1, 25+Z4+Y2+Y10, 25+Z4+Y2+Y9, 25+Z4+Y2+Y6, 25+Z4+Y2+Y5,  
 15 25+Z4+Y2+8+Y10, 25+Z4+Y2+8+Y9, 25+Z4+Y2+8+Y8, 25+Z4+Y2+8+Y7, 25+Z4+Y2+8+7+Y10,  
 25+Z4+Y2+8+7+Y9, 25+Z4+12+3+1 P+1, 25+Z4+12+6+1 P+1, 25+Z4+12+Y10, 25+Z4+12+Y9, 25+Z4+12+Y6,  
 25+Z4+12+Y5, 25+Z4+12+8+Y10, 25+Z4+12+8+Y9, 25+Z4+12+8+Y8, 25+Z4+12+8+Y7, 25+Z4+12+8+7+Y10,  
 25+Z4+12+8+7+Y9, 25+Z4+12+11+3+1P+1, 25+Z4+12+11+6+1 P+1, 25+Z4+12+11+Y10, 25+Z4+12+11+Y9,  
 25+Z4+Y1+3+1 P+1, 25+Z4+Y1+6+1P+1, 25+Z4+Y1+Y10, 25+Z4+Y1+Y9, 25+Z4+Y1+Y4, 25+Z4+Y1+Y3,  
 25+Z4+Y1+9+Y10, 25+Z4+Y1+9+Y9, 25+Z4+Y1+9+Y6, 25+Z4+Y1+9+Y5, 25+Z4+Y1+9+8+Y10,  
 20 25+Z4+Y1+9+8+Y9, 25+Z4+Y1+9+8+Y8, 25+Z4+Y1+9+8+Y7, 25+Z4+Y1+9+8+7+Y10, 25+Z4+Y1+9+8+7+Y9,  
 25+Z3+3+1P+1, 25+Z3+6+1P+1, 25+Z3+Y10, 25+Z3+Y9, 25+Z3+11+3+1 P+1, 25+Z3+11+6+1 P+1,  
 25+Z3+11+Y10, 25+Z3+11+Y9, 25+Z3+11+10+3+1P+1, 25+Z3+11+10+6+1 P+1, 25+Z3+11+10+Y10,  
 25+Z3+11+10+Y9, 25+Z3+Y2+3+1P+1, 25+Z3+Y2+6+1P+1, 25+Z3+Y2+Y10, 25+Z3+Y2+Y9, 25+Z3+Y2+Y6,  
 25+Z3+Y2+Y5, 25+Z3+Y2+8+Y10, 25+Z3+Y2+8+Y9, 25+Z3+Y2+8+Y8, 25+Z3+Y2+8+Y7, 25+Z3+Y2+8+7+Y10,  
 25 25+Z3+Y2+8+7+Y9, 25+Z3+12+3+1 P+1, 25+Z3+12+6+1 P+1, 25+Z3+12+Y10, 25+Z3+12+Y9, 25+Z3+12+Y6,  
 25+Z3+12+Y5, 25+Z3+12+8+Y10, 25+Z3+12+8+Y9, 25+Z3+12+8+Y8, 25+Z3+12+8+Y7, 25+Z3+12+8+7+Y10,  
 25+Z3+12+8+7+Y9, 25+Z3+12+11+3+1P+1, 25+Z3+12+11+6+1 P+1, 25+Z3+12+11+Y10, 25+Z3+12+11+Y9,  
 25+Z3+Y1+3+1P+1, 25+Z3+Y1+6+1P+1, 25+Z3+Y1+Y10, 25+Z3+Y1+Y9, 25+Z3+Y1+Y4, 25+Z3+Y1+Y3,  
 25+Z3+Y1+9+Y10, 25+Z3+Y1+9+Y9, 25+Z3+Y1+9+Y6, 25+Z3+Y1+9+Y5, 25+Z3+Y1+9+8+Y10,  
 30 25+Z3+Y1+9+8+Y9, 25+Z3+Y1+9+8+Y8, 25+Z3+Y1+9+8+Y7, 25+Z3+Y1+9+8+7+Y10, 25+Z3+Y1+9+8+7+Y9,  
 25+Z2+3+1P+1, 25+Z2+6+1P+1, 25+Z2+Y10, 25+Z2+Y9, 25+Z2+11+3+1 P+1, 25+Z2+11+6+1 P+1,  
 25+Z2+11+Y10, 25+Z2+11+Y9, 25+Z2+11+10+3+1P+1, 25+Z2+11+10+6+1 P+1, 25+Z2+11+10+Y10,  
 25+Z2+11+10+Y9, 25+Z2+Y2+3+1P+1, 25+Z2+Y2+6+1P+1, 25+Z2+Y2+Y10, 25+Z2+Y2+Y9, 25+Z2+Y2+Y6,  
 25+Z2+Y2+Y5, 25+Z2+Y2+8+Y10, 25+Z2+Y2+8+Y9, 25+Z2+Y2+8+Y8, 25+Z2+Y2+8+Y7, 25+Z2+Y2+8+7+Y10,  
 35 25+Z2+Y2+8+7+Y9, 25+Z2+12+3+1 P+1, 25+Z2+12+6+1 P+1, 25+Z2+12+Y10, 25+Z2+12+Y9, 25+Z2+12+Y6,  
 25+Z2+12+Y5, 25+Z2+12+8+Y10, 25+Z2+12+8+Y9, 25+Z2+12+8+Y8, 25+Z2+12+8+Y7, 25+Z2+12+8+7+Y10,  
 25+Z2+12+8+7+Y9, 25+Z2+12+11+3+1P+1, 25+Z2+12+11+6+1 P+1, 25+Z2+12+11+Y10, 25+Z2+12+11+Y9,  
 25+Z2+Y1+3+1P+1, 25+Z2+Y1+6+1P+1, 25+Z2+Y1+Y10, 25+Z2+Y1+Y9, 25+Z2+Y1+Y4, 25+Z2+Y1+Y3,  
 25+Z2+Y1+9+Y10, 25+Z2+Y1+9+Y9, 25+Z2+Y1+9+Y6, 25+Z2+Y1+9+Y5, 25+Z2+Y1+9+8+Y10,  
 40 25+Z2+Y1+9+8+Y9, 25+Z2+Y1+9+8+Y8, 25+Z2+Y1+9+8+Y7, 25+Z2+Y1+9+8+7+Y10, 25+Z2+Y1+9+8+7+Y9,  
 25+Z1+3+1P+1, 25+Z1+6+1P+1, 25+Z1+Y10, 25+Z1+Y9, 25+Z1+11+3+1 P+1, 25+Z1+11+6+1 P+1,  
 25+Z1+11+Y10, 25+Z1+11+Y9, 25+Z1+11+10+3+1P+1, 25+Z1+11+10+6+1 P+1, 25+Z1+11+10+Y10,  
 25+Z1+11+10+Y9, 25+Z1+Y2+3+1P+1, 25+Z1+Y2+6+1P+1, 25+Z1+Y2+Y10, 25+Z1+Y2+Y9, 25+Z1+Y2+Y6,  
 25+Z1+Y2+Y5, 25+Z1+Y2+8+Y10, 25+Z1+Y2+8+Y9, 25+Z1+Y2+8+Y8, 25+Z1+Y2+8+Y7, 25+Z1+Y2+8+7+Y10,  
 45 25+Z1+Y2+8+7+Y9, 25+Z1+12+3+1P+1, 25+Z1+12+6+1P+1, 25+Z1+12+Y10, 25+Z1+12+Y9, 25+Z1+12+Y6,  
 25+Z1+12+Y5, 25+Z1+12+8+Y10, 25+Z1+12+8+Y9, 25+Z1+12+8+Y8, 25+Z1+12+8+Y7, 25+Z1+12+8+7+Y10,  
 25+Z1+12+8+7+Y9, 25+Z1+12+11+3+1P+1, 25+Z1+12+11+6+1 P+1, 25+Z1+12+11+Y10, 25+Z1+12+11+Y9,  
 25+Z1+Y1+3+1P+1, 25+Z1+Y1+6+1P+1, 25+Z1+Y1+Y10, 25+Z1+Y1+Y9, 25+Z1+Y1+Y4, 25+Z1+Y1+Y3,  
 25+Z1+Y1+9+Y10, 25+Z1+Y1+9+Y9, 25+Z1+Y1+9+Y6, 25+Z1+Y1+9+Y5, 25+Z1+Y1+9+8+Y10,  
 50 25+Z1+Y1+9+8+Y9, 25+Z1+Y1+9+8+Y8, 25+Z1+Y1+9+8+Y7, 25+Z1+Y1+9+8+7+Y10, 25+Z1+Y1+9+8+7+Y9,  
 32+1 P+1, 32+2+1 P+1, 32+3+1 P+1, 32+4+1P+1, 32+5+1P+1, 32+6+1P+1, 32+Y10, 32+Y9, 32+10+3+1 P+1,  
 32+10+6+1 P+1, 32+10+Y10, 32+10+Y9, 32+10+Y4, 32+10+Y3, 32+10+9+Y10, 32+10+9+Y9, 32+10+9+Y6,  
 32+10+9+Y5, 32+10+9+8+Y10, 32+10+9+8+Y9, 32+10+9+8+Y8, 32+10+9+8+Y7, 32+10+9+8+7+Y10,  
 32+10+9+8+7+Y9, 32+13+3+1P+1, 32+13+6+1P+1, 32+13+Y10, 32+13+Y9, 32+13+11+3+1 P+1,  
 55 32+13+11+6+1 P+1, 32+13+11+Y10, 32+13+11+Y9, 32+13+11+10+3+1P+1, 32+13+11+10+6+1 P+1,  
 32+13+11+10+Y10, 32+13+11+10+Y9, 32+13+Y2+3+1P+1, 32+13+Y2+6+1P+1, 32+13+Y2+Y10, 32+13+Y2+Y9,  
 32+13+Y2+Y6, 32+13+Y2+Y5, 32+13+Y2+8+Y10, 32+13+Y2+8+Y9, 32+13+Y2+8+Y8, 32+13+Y2+8+Y7,  
 32+13+Y2+8+7+Y10, 32+13+Y2+8+7+Y9, 32+13+12+3+1P+1, 32+13+12+6+1 P+1, 32+13+12+Y10,  
 32+13+12+Y9, 32+13+12+Y6, 32+13+12+Y5, 32+13+12+8+Y10, 32+13+12+8+Y9, 32+13+12+8+Y8,  
 60 32+13+12+8+Y7, 32+13+12+8+7+Y10, 32+13+12+8+7+Y9, 32+13+12+11+3+1 P+1, 32+13+12+11+6+1P+1,  
 32+13+12+11+Y10, 32+13+12+11+Y9, 32+13+Y1+3+1P+1, 32+13+Y1+6+1P+1, 32+13+Y1+Y10, 32+13+Y1+Y9,  
 32+13+Y1+Y4, 32+13+Y1+Y3, 32+13+Y1+9+Y10, 32+13+Y1+9+Y9, 32+13+Y1+9+Y6, 32+13+Y1+9+Y5,  
 32+13+Y1+9+8+Y10, 32+13+Y1+9+8+Y9, 32+13+Y1+9+8+Y8, 32+13+Y1+9+8+Y7, 32+13+Y1+9+8+7+Y10,  
 32+13+Y1+9+8+7+Y9, 32+14+3+1 P+1, 32+14+6+1 P+1, 32+14+Y10, 32+14+Y9, 32+14+12+3+1 P+1,  
 65 32+14+12+6+1 P+1, 32+14+12+Y10, 32+14+12+Y9, 32+14+12+Y6, 32+14+12+Y5, 32+14+12+8+Y10,  
 32+14+12+8+Y9, 32+14+12+8+Y8, 32+14+12+8+Y7, 32+14+12+8+7+Y10, 32+14+12+8+7+Y9,

ES 2 618 056 T3

32+14+12+11+3+1P+1, 32+14+12+11+6+1P+1, 32+14+12+11+Y10, 32+14+12+11+Y9, 32+14+Y1+3+1P+1, 32+14+Y1+6+1 P+1, 32+14+Y1+Y10, 32+14+Y1+Y9, 32+14+Y1+Y4, 32+14+Y1+Y3, 32+14+Y1+9+Y10, 32+14+Y1+9+Y9, 32+14+Y1+9+Y6, 32+14+Y1+9+Y5, 32+14+Y1+9+8+Y10, 32+14+Y1+9+8+Y9, 32+14+Y1+9+8+Y8, 32+14+Y1+9+8+Y7, 32+14+Y1+9+8+7+Y10, 32+14+Y1+9+8+7+Y9, 32+15+13+3+1P+1, 32+15+13+6+1P+1, 32+15+13+Y10, 32+15+13+Y9, 32+15+13+11+3+1 P+1, 32+15+13+11+6+1 P+1, 32+15+13+11+Y10, 32+15+13+11+Y9, 32+15+13+11+10+3+1 P+1, 32+15+13+11+10+6+1P+1, 32+15+13+11+10+Y10, 32+15+13+11+10+Y9, 32+15+13+Y2+3+1P+1, 32+15+13+Y2+6+1P+1, 32+15+13+Y2+Y10, 32+15+13+Y2+Y9, 32+15+13+Y2+Y6, 32+15+13+Y2+Y5, 32+15+13+Y2+8+Y10, 32+15+13+Y2+8+Y9, 32+15+13+Y2+8+Y8, 32+15+13+Y2+8+Y7, 32+15+13+Y2+8+7+Y10, 32+15+13+Y2+8+7+Y9, 32+Z8+3+1P+1, 32+Z8+6+1P+1, 32+Z8+Y10, 32+Z8+Y9, 32+Z8+Y6, 32+Z8+Y5, 32+Z8+8+Y10, 32+Z8+8+Y9, 32+Z8+8+Y8, 32+Z8+8+Y7, 32+Z8+8+7+Y10, 32+Z8+8+7+Y9, 32+Z8+11+3+1 P+1, 32+Z8+11+6+1 P+1, 32+Z8+11+Y10, 32+Z8+11+Y9, 32+15+13+Y1+3+1P+1, 32+15+13+Y1+6+1P+1, 32+15+13+Y1+Y10, 32+15+13+Y1+Y9, 32+15+13+Y1+Y4, 32+15+13+Y1+Y3, 32+15+13+Y1+9+Y10, 32+15+13+Y1+9+Y9, 32+15+13+Y1+9+Y6, 32+15+13+Y1+9+Y5, 32+15+13+Y1+9+8+Y9, 32+15+13+Y1+9+8+Y8, 32+15+13+Y1+9+8+Y7, 32+15+13+Y1+9+8+7+Y10, 32+15+13+Y1+9+8+7+Y9, 32+17+13+3+1 P+1, 32+17+13+6+1 P+1, 32+17+13+Y10, 32+17+13+Y9, 32+Z7+3+1P+1, 32+Z7+6+1P+1, 32+Z7+Y10, 32+Z7+Y9, 32+Z7+10+3+1 P+1, 32+Z7+10+6+1 P+1, 32+Z7+10+Y10, 32+Z7+10+Y9, 32+17+13+Y2+3+1P+1, 32+17+13+Y2+6+1P+1, 32+17+13+Y2+Y10, 32+17+13+Y2+Y9, 32+17+13+Y2+Y6, 32+17+13+Y2+Y5, 32+17+13+Y2+8+Y10, 32+17+13+Y2+8+Y9, 32+17+13+Y2+8+Y8, 32+17+13+Y2+8+Y7, 32+17+13+Y2+8+7+Y10, 32+17+13+Y2+8+7+Y9, 32+Z6+3+1P+1, 32+Z6+6+1P+1, 32+Z6+Y10, 32+Z6+Y9, 32+Z6+8+Y10, 32+Z6+8+Y9, 32+Z6+8+Y8, 32+Z6+8+Y7, 32+Z6+11+3+1 P+1, 32+Z6+11+6+1 P+1, 32+Z6+11+Y10, 32+Z6+11+Y9, 32+17+13+Y1+3+1P+1, 32+17+13+Y1+6+1P+1, 32+17+13+Y1+Y10, 32+17+13+Y1+Y9, 32+17+13+Y1+Y4, 32+17+13+Y1+Y3, 32+17+13+Y1+9+Y10, 32+17+13+Y1+9+Y9, 32+17+13+Y1+9+Y6, 32+17+13+Y1+9+Y5, 32+17+13+Y1+9+8+Y10, 32+17+13+Y1+9+8+Y9, 32+17+13+Y1+9+8+Y8, 32+17+13+Y1+9+8+Y7, 32+17+13+Y1+9+8+7+Y10, 32+17+13+Y1+9+8+7+Y9, 32+Z5+3+1P+1, 32+Z5+6+1P+1, 32+Z5+Y10, 32+Z5+Y9, 32+Z5+11+3+1 P+1, 32+Z5+11+6+1P+1, 32+Z5+11+Y10, 32+Z5+11+Y9, 32+Z5+11+10+3+1 P+1, 32+Z5+11+10+6+1 P+1, 32+Z5+11+10+Y10, 32+Z5+11+10+Y9, 32+Z5+Y2+3+1P+1, 32+Z5+Y2+6+1P+1, 32+Z5+Y2+Y10, 32+Z5+Y2+Y9, 32+Z5+Y2+Y6, 32+Z5+Y2+Y5, 32+Z5+Y2+8+Y10, 32+Z5+Y2+8+Y9, 32+Z5+Y2+8+Y8, 32+Z5+Y2+8+Y7, 32+Z5+Y2+8+7+Y10, 32+Z5+Y2+8+7+Y9, 32+Z5+12+3+1 P+1, 32+Z5+12+6+1 P+1, 32+Z5+12+Y10, 32+Z5+12+Y9, 32+Z5+12+Y6, 32+Z5+12+Y5, 32+Z5+12+8+Y10, 32+Z5+12+8+Y9, 32+Z5+12+8+Y8, 32+Z5+12+8+Y7, 32+Z5+12+8+7+Y10, 32+Z5+12+8+7+Y9, 32+Z5+12+11+3+1P+1, 32+Z5+12+11+6+1 P+1, 32+Z5+12+11+Y10, 32+Z5+12+11+Y9, 32+Z5+Y1+3+1P+1, 32+Z5+Y1+6+1 P+1, 32+Z5+Y1+Y10, 32+Z5+Y1+Y9, 32+Z5+Y1+Y4, 32+Z5+Y1+Y3, 32+Z5+Y1+9+Y10, 32+Z5+Y1+9+Y9, 32+Z5+Y1+9+Y6, 32+Z5+Y1+9+Y5, 32+Z5+Y1+9+8+Y9, 32+Z5+Y1+9+8+Y8, 32+Z5+Y1+9+8+Y7, 32+Z5+Y1+9+8+7+Y10, 32+Z5+Y1+9+8+7+Y9, 32+18+17+13+3+1P+1, 32+18+17+13+6+1P+1, 32+18+17+13+Y10, 32+18+17+13+Y9, 32+18+Z7+3+1P+1, 32+18+Z7+6+1P+1, 32+18+Z7+Y10, 32+18+Z7+Y9, 32+18+Z7+10+3+1P+1, 32+18+Z7+10+6+1 P+1, 32+18+Z7+10+Y10, 32+18+Z7+10+Y9, 32+18+17+13+Y2+3+1P+1, 32+18+17+13+Y2+6+1P+1, 32+18+17+13+Y2+Y10, 32+18+17+13+Y2+Y9, 32+18+17+13+Y2+Y6, 32+18+17+13+Y2+Y5, 32+18+17+13+Y2+8+Y10, 32+18+17+13+Y2+8+Y9, 32+18+17+13+Y2+8+Y8, 32+18+17+13+Y2+8+Y7, 32+18+17+13+Y2+8+7+Y10, 32+18+17+13+Y2+8+7+Y9, 32+18+Z6+3+1P+1, 32+18+Z6+6+1P+1, 32+18+Z6+Y10, 32+18+Z6+Y9, 32+18+Z6+Y6, 32+18+Z6+Y5, 32+18+Z6+8+Y10, 32+18+Z6+8+Y9, 32+18+Z6+8+Y8, 32+18+Z6+8+Y7, 32+18+Z6+8+7+Y10, 32+18+Z6+8+7+Y9, 32+18+Z6+11+3+1P+1, 32+18+Z6+11+6+1P+1, 32+18+Z6+11+Y10, 32+18+Z6+11+Y9, 32+18+17+13+Y1+3+1P+1, 32+18+17+13+Y1+6+1P+1, 32+18+17+13+Y1+Y10, 32+18+17+13+Y1+Y9, 32+18+17+13+Y1+Y4, 32+18+17+13+Y1+Y3, 32+18+17+13+Y1+9+Y10, 32+18+17+13+Y1+9+Y9, 32+18+17+13+Y1+9+Y6, 32+18+17+13+Y1+9+Y5, 32+18+17+13+Y1+9+8+Y10, 32+18+17+13+Y1+9+8+Y9, 32+18+17+13+Y1+9+8+Y8, 32+18+17+13+Y1+9+8+Y7, 32+18+17+13+Y1+9+8+7+Y10, 32+18+17+13+Y1+9+8+7+Y9, 32+Z4+3+1P+1, 32+Z4+6+1P+1, 32+Z4+Y10, 32+Z4+Y9, 32+Z4+11+3+1 P+1, 32+Z4+11+6+1 P+1, 32+Z4+11+Y10, 32+Z4+11+Y9, 32+Z4+11+10+3+1 P+1, 32+Z4+11+10+6+1 P+1, 32+Z4+11+10+Y10, 32+Z4+11+10+Y9, 32+Z4+Y2+3+1P+1, 32+Z4+Y2+6+1P+1, 32+Z4+Y2+Y10, 32+Z4+Y2+Y9, 32+Z4+Y2+Y6, 32+Z4+Y2+Y5, 32+Z4+Y2+8+Y10, 32+Z4+Y2+8+Y9, 32+Z4+Y2+8+Y8, 32+Z4+Y2+8+Y7, 32+Z4+Y2+8+7+Y10, 32+Z4+Y2+8+7+Y9, 32+Z4+12+3+1 P+1, 32+Z4+12+6+1 P+1, 32+Z4+12+Y10, 32+Z4+12+Y9, 32+Z4+12+Y6, 32+Z4+12+Y5, 32+Z4+12+8+Y10, 32+Z4+12+8+Y9, 32+Z4+12+8+Y8, 32+Z4+12+8+Y7, 32+Z4+12+8+7+Y10, 32+Z4+12+8+7+Y9, 32+Z4+12+11+3+1 P+1, 32+Z4+12+11+6+1 P+1, 32+Z4+12+11+Y10, 32+Z4+12+11+Y9, 32+Z4+Y1+3+1P+1, 32+Z4+Y1+6+1 P+1, 32+Z4+Y1+Y10, 32+Z4+Y1+Y9, 32+Z4+Y1+Y4, 32+Z4+Y1+Y3, 32+Z4+Y1+9+Y10, 32+Z4+Y1+9+Y9, 32+Z4+Y1+9+Y6, 32+Z4+Y1+9+Y5, 32+Z4+Y1+9+8+Y10, 32+Z4+Y1+9+8+Y9, 32+Z4+Y1+9+8+Y8, 32+Z4+Y1+9+8+Y7, 32+Z4+Y1+9+8+7+Y10, 32+Z4+Y1+9+8+7+Y9, 32+Z3+3+1 P+1, 32+Z3+6+1P+1, 32+Z3+Y10, 32+Z3+Y9, 32+Z3+11+3+1 P+1, 32+Z3+11+6+1P+1, 32+Z3+11+Y10, 32+Z3+11+Y9, 32+Z3+11+10+3+1P+1, 32+Z3+11+10+6+1P+1, 32+Z3+11+10+Y10, 32+Z3+11+10+Y9, 32+Z3+Y2+3+1P+1, 32+Z3+Y2+6+1P+1, 32+Z3+Y2+Y10, 32+Z3+Y2+Y9, 32+Z3+Y2+Y6, 32+Z3+Y2+Y5, 32+Z3+Y2+8+Y10, 32+Z3+Y2+8+Y9, 32+Z3+Y2+8+Y8, 32+Z3+Y2+8+Y7, 32+Z3+Y2+8+7+Y10, 32+Z3+Y2+8+7+Y9, 32+Z3+12+3+1P+1, 32+Z3+12+6+1 P+1, 32+Z3+12+Y10, 32+Z3+12+Y9, 32+Z3+12+Y6, 32+Z3+12+Y5, 32+Z3+12+8+Y10, 32+Z3+12+8+Y9, 32+Z3+12+8+Y8, 32+Z3+12+8+Y7, 32+Z3+12+8+7+Y10, 32+Z3+12+8+7+Y9, 32+Z3+12+11+3+1P+1, 32+Z3+12+11+6+1 P+1, 32+Z3+12+11+Y10, 32+Z3+12+11+Y9,

ES 2 618 056 T3

32+Z3+Y1+3+1 P+1, 32+Z3+Y1+6+1P+1, 32+Z3+Y1+Y10, 32+Z3+Y1+Y9, 32+Z3+Y1+Y4, 32+Z3+Y1+Y3,  
 32+Z3+Y1+9+Y10, 32+Z3+Y1+9+Y9, 32+Z3+Y1+9+Y6, 32+Z3+Y1+9+Y5, 32+Z3+Y1+9+8+Y10,  
 32+Z3+Y1+9+8+Y9, 32+Z3+Y1+9+8+Y8, 32+Z3+Y1+9+8+Y7, 32+Z3+Y1+9+8+7+Y10, 32+Z3+Y1+9+8+7+Y9,  
 5 32+Z2+3+1P+1, 32+Z2+6+1P+1, 32+Z2+Y10, 32+Z2+Y9, 32+Z2+11+3+1 P+1, 32+Z2+11+6+1 P+1,  
 32+Z2+11+Y10, 32+Z2+11+Y9, 32+Z2+11+10+3+1P+1, 32+Z2+11+10+6+1 P+1, 32+Z2+11+10+Y10,  
 32+Z2+11+10+Y9, 32+Z2+Y2+3+1P+1, 32+Z2+Y2+6+1P+1, 32+Z2+Y2+Y10, 32+Z2+Y2+Y9, 32+Z2+Y2+Y6,  
 32+Z2+Y2+Y5, 32+Z2+Y2+8+Y10, 32+Z2+Y2+8+Y9, 32+Z2+Y2+8+Y8, 32+Z2+Y2+8+Y7, 32+Z2+Y2+8+7+Y10,  
 32+Z2+Y2+8+7+Y9, 32+Z2+12+3+1P+1, 32+Z2+12+6+1 P+1, 32+Z2+12+Y10, 32+Z2+12+Y9, 32+Z2+12+Y6,  
 10 32+Z2+12+Y5, 32+Z2+12+8+Y10, 32+Z2+12+8+Y9, 32+Z2+12+8+Y8, 32+Z2+12+8+Y7, 32+Z2+12+8+7+Y10,  
 32+Z2+12+8+7+Y9, 32+Z2+12+11+3+1 P+1, 32+Z2+12+11+6+1P+1, 32+Z2+12+11+Y10, 32+Z2+12+11+Y9,  
 32+Z2+Y1+3+1 P+1, 32+Z2+Y1+6+1P+1, 32+Z2+Y1+Y10, 32+Z2+Y1+Y9, 32+Z2+Y1+Y4, 32+Z2+Y1+Y3,  
 32+Z2+Y1+9+Y10, 32+Z2+Y1+9+Y9, 32+Z2+Y1+9+Y6, 32+Z2+Y1+9+Y5, 32+Z2+Y1+9+8+Y10,  
 32+Z2+Y1+9+8+Y9, 32+Z2+Y1+9+8+Y8, 32+Z2+Y1+9+8+Y7, 32+Z2+Y1+9+8+7+Y10, 32+Z2+Y1+9+8+7+Y9,  
 15 32+Z1+3+1P+1, 32+Z1+6+1P+1, 32+Z1+Y10, 32+Z1+Y9, 32+Z1+11+3+1 P+1, 32+Z1+11+6+1 P+1,  
 32+Z1+11+Y10, 32+Z1+11+Y9, 32+Z1+11+10+3+1P+1, 32+Z1+11+10+6+1 P+1, 32+Z1+11+10+Y10,  
 32+Z1+11+10+Y9, 32+Z1+Y2+3+1P+1, 32+Z1+Y2+6+1P+1, 32+Z1+Y2+Y10, 32+Z1+Y2+Y9, 32+Z1+Y2+Y6,  
 32+Z1+Y2+Y5, 32+Z1+Y2+8+Y10, 32+Z1+Y2+8+Y9, 32+Z1+Y2+8+Y8, 32+Z1+Y2+8+Y7, 32+Z1+Y2+8+7+Y10,  
 32+Z1+Y2+8+7+Y9, 32+Z1+12+3+1P+1, 32+Z1+12+6+1P+1, 32+Z1+12+Y10, 32+Z1+12+Y9, 32+Z1+12+Y6,  
 20 32+Z1+12+Y5, 32+Z1+12+8+Y10, 32+Z1+12+8+Y9, 32+Z1+12+8+Y8, 32+Z1+12+8+Y7, 32+Z1+12+8+7+Y10,  
 32+Z1+12+8+7+Y9, 32+Z1+12+11+3+1 P+1, 32+Z1+12+11+6+1P+1, 32+Z1+12+11+Y10, 32+Z1+12+11+Y9,  
 32+Z1+Y1+3+1P+1, 32+Z1+Y1+6+1P+1, 32+Z1+Y1+Y10, 32+Z1+Y1+Y9, 32+Z1+Y1+Y4, 32+Z1+Y1+Y3,  
 32+Z1+Y1+9+Y10, 32+Z1+Y1+9+Y9, 32+Z1+Y1+9+Y6, 32+Z1+Y1+9+Y5, 32+Z1+Y1+9+8+Y10,  
 32+Z1+Y1+9+8+Y9, 32+Z1+Y1+9+8+Y8, 32+Z1+Y1+9+8+Y7, 32+Z1+Y1+9+8+7+Y10, 32+Z1+Y1+9+8+7+Y9,  
 25 32+20+17+13+3+1P+1, 32+20+17+13+6+1P+1, 32+20+17+13+Y10, 32+20+17+13+Y9, 32+20+Z7+3+1P+1,  
 32+20+Z7+6+1P+1, 32+20+Z7+Y10, 32+20+Z7+Y9, 32+20+Z7+10+3+1 P+1, 32+20+Z7+10+6+1 P+1,  
 32+20+Z7+10+Y10, 32+20+Z7+10+Y9, 32+20+17+13+Y2+3+1P+1, 32+20+17+13+Y2+6+1P+1,  
 32+20+17+13+Y2+Y10, 32+20+17+13+Y2+Y9, 32+20+17+13+Y2+Y6, 32+20+17+13+Y2+Y5,  
 30 32+20+17+13+Y2+8+Y10, 32+20+17+13+Y2+8+Y9, 32+20+17+13+Y2+8+Y8, 32+20+17+13+Y2+8+Y7,  
 32+20+17+13+Y2+8+7+Y10, 32+20+17+13+Y2+8+7+Y9, 32+20+Z6+3+1P+1, 32+20+Z6+6+1 P+1,  
 32+20+Z6+Y10, 32+20+Z6+Y9, 32+20+Z6+Y6, 32+20+Z6+Y5, 32+20+Z6+8+Y10, 32+20+Z6+8+Y9,  
 32+20+Z6+8+Y8, 32+20+Z6+8+Y7, 32+20+Z6+8+7+Y10, 32+20+Z6+8+7+Y9, 32+20+Z6+11+3+1 P+1,  
 32+20+Z6+11+6+1 P+1, 32+20+Z6+11+Y10, 32+20+Z6+11+Y9, 32+20+17+13+Y1+3+1P+1,  
 32+20+17+13+Y1+6+1P+1, 32+20+17+13+Y1+Y10, 32+20+17+13+Y1+Y9, 32+20+17+13+Y1+Y4,  
 35 32+20+17+13+Y1+Y3, 32+20+17+13+Y1+9+Y10, 32+20+17+13+Y1+9+Y9, 32+20+17+13+Y1+9+Y6,  
 32+20+17+13+Y1+9+Y5, 32+20+17+13+Y1+9+8+Y10, 32+20+17+13+Y1+9+8+Y9, 32+20+17+13+Y1+9+8+Y8,  
 32+20+17+13+Y1+9+8+Y7, 32+20+17+13+Y1+9+8+7+Y10, 32+20+17+13+Y1+9+8+7+Y9, 32+20+Z5+3+1P+1,  
 32+20+Z5+6+1P+1, 32+20+Z5+Y10, 32+20+Z5+Y9, 32+20+Z5+11+3+1P+1, 32+20+Z5+11+6+1 P+1,  
 32+20+Z5+11+Y10, 32+20+Z5+11+Y9, 32+20+Z5+11+10+3+1 P+1, 32+20+Z5+11+10+6+1 P+1,  
 32+20+Z5+11+10+Y10, 32+20+Z5+11+10+Y9, 32+20+Z5+Y2+3+1P+1, 32+20+Z5+Y2+6+1P+1,  
 40 32+20+Z5+Y2+Y10, 32+20+Z5+Y2+Y9, 32+20+Z5+Y2+Y6, 32+20+Z5+Y2+Y5, 32+20+Z5+Y2+8+Y10,  
 32+20+Z5+Y2+8+Y9, 32+20+Z5+Y2+8+Y8, 32+20+Z5+Y2+8+Y7, 32+20+Z5+Y2+8+7+Y10,  
 32+20+Z5+Y2+8+7+Y9, 32+20+Z5+12+3+1P+1, 32+20+Z5+12+6+1P+1, 32+20+Z5+12+Y10, 32+20+Z5+12+8+Y9,  
 32+20+Z5+12+8+Y8, 32+20+Z5+12+8+Y7, 32+20+Z5+12+8+7+Y10, 32+20+Z5+12+11+3+1 P+1,  
 45 32+20+Z5+12+11+6+1 P+1, 32+20+Z5+12+11+Y10, 32+20+Z5+12+11+Y9, 32+20+Z5+Y1+3+1P+1,  
 32+20+Z5+Y1+6+1 P+1, 32+20+Z5+Y1+Y10, 32+20+Z5+Y1+Y9, 32+20+Z5+Y1+Y4, 32+20+Z5+Y1+Y3,  
 32+20+Z5+Y1+9+Y10, 32+20+Z5+Y1+9+Y9, 32+20+Z5+Y1+9+Y6, 32+20+Z5+Y1+9+Y5,  
 32+20+Z5+Y1+9+8+Y10, 32+20+Z5+Y1+9+8+Y9, 32+20+Z5+Y1+9+8+Y8, 32+20+Z5+Y1+9+8+Y7,  
 32+20+Z5+Y1+9+8+7+Y10, 32+20+Z5+Y1+9+8+7+Y9, 32+20+18+17+13+3+1P+1, 32+20+18+17+13+6+1P+1,  
 50 32+20+18+17+13+Y10, 32+20+18+17+13+Y9, 32+20+18+Z7+3+1P+1, 32+20+18+Z7+6+1P+1,  
 32+20+18+Z7+Y10, 32+20+18+Z7+Y9, 32+20+18+Z7+10+3+1 P+1, 32+20+18+Z7+10+6+1P+1,  
 32+20+18+Z7+10+Y10, 32+20+18+Z7+10+Y9, 32+20+18+17+13+Y2+3+1P+1, 32+20+18+17+13+Y2+6+1P+1,  
 32+20+18+17+13+Y2+Y10, 32+20+18+17+13+Y2+Y9, 32+20+18+17+13+Y2+Y6, 32+20+18+17+13+Y2+Y5,  
 32+20+18+17+13+Y2+8+Y10, 32+20+18+17+13+Y2+8+Y9, 32+20+18+17+13+Y2+8+Y8,  
 55 32+20+18+17+13+Y2+8+Y7, 32+20+18+17+13+Y2+8+7+Y10, 32+20+18+17+13+Y2+8+7+Y9,  
 32+20+18+Z6+3+1P+1, 32+20+18+Z6+6+1P+1, 32+20+18+Z6+Y10, 32+20+18+Z6+Y9, 32+20+18+Z6+Y6,  
 32+20+18+Z6+Y5, 32+20+18+Z6+8+Y10, 32+20+18+Z6+8+Y9, 32+20+18+Z6+8+Y8, 32+20+18+Z6+8+Y7,  
 32+20+18+Z6+8+7+Y10, 32+20+18+Z6+8+7+Y9, 32+20+18+Z6+11+3+1P+1, 32+20+18+Z6+11+6+1P+1,  
 32+20+18+Z6+11+Y10, 32+20+18+Z6+11+Y9, 32+20+18+17+13+Y1+3+1P+1, 32+20+18+17+13+Y1+6+1P+1,  
 60 32+20+18+17+13+Y1+Y10, 32+20+18+17+13+Y1+Y9, 32+20+18+17+13+Y1+Y4, 32+20+18+17+13+Y1+Y3,  
 32+20+18+17+13+Y1+9+Y10, 32+20+18+17+13+Y1+9+Y9, 32+20+18+17+13+Y1+9+Y6,  
 32+20+18+17+13+Y1+9+Y5, 32+20+18+17+13+Y1+9+8+Y10, 32+20+18+17+13+Y1+9+8+Y9,  
 32+20+18+17+13+Y1+9+8+Y8, 32+20+18+17+13+Y1+9+8+Y7, 32+20+18+17+13+Y1+9+8+7+Y10,  
 32+20+18+17+13+Y1+9+8+7+Y9, 32+22+13+3+1 P+1, 32+22+13+Y10, 32+22+13+Y9, 32+22+13+11+3+1P+1,  
 65 32+22+13+11+3+1P+1, 32+22+13+11+6+1 P+1, 32+22+13+11+Y10, 32+22+13+11+Y9, 32+22+13+11+10+3+1  
 P+1, 32+22+13+11+10+6+1P+1, 32+22+13+11+10+Y10, 32+22+13+11+10+Y9, 32+22+13+Y2+3+1 P+1,

# ES 2 618 056 T3

32+22+13+Y2+6+1P+1, 32+22+13+Y2+Y10, 32+22+13+Y2+Y9, 32+22+13+Y2+Y6, 32+22+13+Y2+Y5,  
 32+22+13+Y2+8+Y10, 32+22+13+Y2+8+Y9, 32+22+13+Y2+8+Y8, 32+22+13+Y2+8+Y7,  
 32+22+13+Y2+8+7+Y10, 32+22+13+Y2+8+7+Y9, 32+22+13+12+3+1P+1, 32+22+13+12+6+1P+1,  
 5 32+22+13+12+Y10, 32+22+13+12+Y9, 32+22+13+12+Y6, 32+22+13+12+Y5, 32+22+13+12+8+Y10,  
 32+22+13+12+8+Y9, 32+22+13+12+8+Y8, 32+22+13+12+8+Y7, 32+22+13+12+8+7+Y10,  
 32+22+13+12+8+7+Y9, 32+22+13+12+11+3+1 P+1, 32+22+13+12+11+6+1 P+1, 32+22+13+12+11+Y10,  
 32+22+13+12+11+Y9, 32+22+13+Y1+3+1P+1, 32+22+13+Y1+6+1P+1, 32+22+13+Y1+Y10, 32+22+13+Y1+Y9,  
 32+22+13+Y1+Y4, 32+22+13+Y1+Y3, 32+22+13+Y1+9+Y10, 32+22+13+Y1+9+Y9, 32+22+13+Y1+9+Y6,  
 10 32+22+13+Y1+9+Y5, 32+22+13+Y1+9+8+Y10, 32+22+13+Y1+9+8+Y9, 32+22+13+Y1+9+8+Y8,  
 32+22+13+Y1+9+8+Y7, 32+22+13+Y1+9+8+7+Y10, 32+22+13+Y1+9+8+7+Y9, 32+23+13+3+1 P+1,  
 32+23+13+6+1 P+1, 32+23+13+Y10, 32+23+13+Y9, 32+23+13+11+3+1P+1, 32+23+13+11+6+1P+1,  
 32+23+13+11+Y10, 32+23+13+11+Y9, 32+23+13+11+10+3+1 P+1, 32+23+13+11+10+6+1 P+1,  
 32+23+13+11+10+Y10, 32+23+13+11+10+Y9, 32+23+13+Y2+3+1P+1, 32+23+13+Y2+6+1P+1,  
 15 32+23+13+Y2+Y10, 32+23+13+Y2+Y9, 32+23+13+Y2+Y6, 32+23+13+Y2+Y5, 32+23+13+Y2+8+Y10,  
 32+23+13+Y2+8+Y9, 32+23+13+Y2+8+Y8, 32+23+13+Y2+8+Y7, 32+23+13+Y2+8+7+Y10,  
 32+23+13+Y2+8+7+Y9, 32+23+13+12+3+1P+1, 32+23+13+12+6+1P+1, 32+23+13+12+Y10, 32+23+13+12+Y9,  
 32+23+13+12+Y6, 32+23+13+12+Y5,  
 32+23+13+12+8+Y10, 32+23+13+12+8+Y9, 32+23+13+12+8+Y8, 32+23+13+12+8+Y7, 32+23+13+12+8+7+Y10,  
 20 32+23+13+12+8+7+Y9, 32+23+13+12+11+3+1 P+1, 32+23+13+12+11+6+1P+1, 32+23+13+12+11+Y10,  
 32+23+13+12+11+Y9, 32+23+13+Y1+3+1P+1, 32+23+13+Y1+6+1P+1, 32+23+13+Y1+Y10, 32+23+13+Y1+Y9,  
 32+23+13+Y1+Y4, 32+23+13+Y1+Y3, 32+23+13+Y1+9+Y10, 32+23+13+Y1+9+Y9, 32+23+13+Y1+9+Y6,  
 32+23+13+Y1+9+Y5, 32+23+13+Y1+9+8+Y10, 32+23+13+Y1+9+8+Y9, 32+23+13+Y1+9+8+Y8,  
 32+23+13+Y1+9+8+Y7, 32+23+13+Y1+9+8+7+Y10, 32+23+13+Y1+9+8+7+Y9, 32+24+13+3+1 P+1,  
 25 32+24+13+6+1 P+1, 32+24+13+Y10, 32+24+13+Y9, 32+24+13+11+3+1 P+1, 32+24+13+11+6+1 P+1,  
 32+24+13+11+Y10, 32+24+13+11+Y9, 32+24+13+11+10+3+1 P+1, 32+24+13+11+10+6+1P+1,  
 32+24+13+11+10+Y10, 32+24+13+11+10+Y9, 32+24+13+Y2+3+1P+1, 32+24+13+Y2+6+1P+1,  
 32+24+13+Y2+Y10, 32+24+13+Y2+Y9, 32+24+13+Y2+Y6, 32+24+13+Y2+Y5, 32+24+13+Y2+8+Y10,  
 32+24+13+Y2+8+Y9, 32+24+13+Y2+8+Y8, 32+24+13+Y2+8+Y7, 32+24+13+Y2+8+7+Y10,  
 30 32+24+13+Y2+8+7+Y9, 32+24+13+12+3+1P+1, 32+24+13+12+6+1 P+1, 32+24+13+12+Y10, 32+24+13+12+Y9,  
 32+24+13+12+Y6, 32+24+13+12+Y5, 32+24+13+12+8+Y10, 32+24+13+12+8+Y9, 32+24+13+12+8+Y8,  
 32+24+13+12+8+Y7, 32+24+13+12+8+7+Y10, 32+24+13+12+8+7+Y9, 32+24+13+12+11+3+1 P+1,  
 32+24+13+12+11+6+1 P+1, 32+24+13+12+11+Y10, 32+24+13+12+11+Y9, 32+24+13+Y1+3+1P+1,  
 32+24+13+Y1+6+1P+1, 32+24+13+Y1+Y10, 32+24+13+Y1+Y9, 32+24+13+Y1+Y4, 32+24+13+Y1+Y3,  
 32+24+13+Y1+9+Y10, 32+24+13+Y1+9+Y9, 32+24+13+Y1+9+Y6, 32+24+13+Y1+9+Y5,  
 35 32+24+13+Y1+9+8+Y10, 32+24+13+Y1+9+8+Y9, 32+24+13+Y1+9+8+Y8, 32+24+13+Y1+9+8+Y7,  
 32+24+13+Y1+9+8+7+Y10, 32+24+13+Y1+++8+7+Y9, 32+24+17+13+3+1P+1, 32+24+17+13+6+1,  
 32+24+17+13+Y10, 32+24+17+13+Y9, 32+24+Z7+3+1P+1, 32+24+Z7+6+1P+1, 32+24+Z7+Y10, 32+24+Z7+Y9,  
 32+24+Z7+10+3+1 P+1, 32+24+Z7+10+6+1P+1, 32+24+Z7+10+Y10, 32+24+Z7+10+Y9,  
 32+24+17+13+Y2+3+1P+1, 32+24+17+13+Y2+6+1P+1, 32+24+17+13+Y2+Y10, 32+24+17+13+Y2+Y9,  
 40 32+24+17+13+Y2+Y6, 32+24+17+13+Y2+Y5, 32+24+17+13+Y2+8+Y10, 32+24+17+13+Y2+8+Y9,  
 32+24+17+13+Y2+8+Y8, 32+24+17+13+Y2+8+Y7, 32+24+17+13+Y2+8+7+Y10, 32+24+17+13+Y2+8+7+Y9,  
 32+24+Z6+3+1P+1, 32+24+Z6+6+1P+1, 32+24+Z6+Y10, 32+24+Z6+Y9, 32+24+Z6+Y6, 32+24+Z6+Y5,  
 32+24+Z6+8+Y10, 32+24+Z6+8+Y9, 32+24+Z6+8+Y8, 32+24+Z6+8+Y7, 32+24+Z6+8+7+Y10,  
 32+24+Z6+8+7+Y9, 32+24+Z6+11+3+1 P+1, 32+24+Z6+11+6+1P+1, 32+24+Z6+11+Y10, 32+24+Z6+11+Y9,  
 45 32+24+17+13+Y1+3+1P+1, 32+24+17+13+Y1+6+1P+1, 32+24+17+13+Y1+Y10, 32+24+17+13+Y1+Y9,  
 32+24+17+13+Y1+Y4, 32+24+17+13+Y1+Y3, 32+24+17+13+Y1+9+Y10, 32+24+17+13+Y1+9+Y9,  
 32+24+17+13+Y1+9+Y6, 32+24+17+13+Y1+9+Y5, 32+24+17+13+Y1+9+8+Y10, 32+24+17+13+Y1+9+8+Y9,  
 32+24+17+13+Y1+9+8+Y8, 32+24+17+13+Y1+9+8+Y7, 32+24+17+13+Y1+9+8+7+Y10,  
 32+24+17+13+Y1+9+8+7+Y9, 32+25+13+3+1P+1, 32+25+13+6+1 P+1, 32+25+13+Y10, 32+25+13+Y9,  
 50 32+25+13+11+3+1P+1, 32+25+13+11+6+1 P+1, 32+25+13+11+Y10, 32+25+13+11+Y9, 32+25+13+11+10+3+1  
 P+1, 32+25+13+11+10+6+1 P+1, 32+25+13+11+10+Y10, 32+25+13+11+10+Y9, 32+25+13+Y2+3+1P+1,  
 32+25+13+Y2+6+1P+1, 32+25+13+Y2+Y10, 32+25+13+Y2+Y9, 32+25+13+Y2+Y6, 32+25+13+Y2+Y5,  
 32+25+13+Y2+8+Y10, 32+25+13+Y2+8+Y9, 32+25+13+Y2+8+Y8, 32+25+13+Y2+8+Y7,  
 32+25+13+Y2+8+7+Y10, 32+25+13+Y2+8+7+Y9, 32+25+13+12+3+1P+1, 32+25+13+12+6+1P+1,  
 55 32+25+13+12+Y10, 32+25+13+12+Y9, 32+25+13+12+Y6, 32+25+13+12+Y5, 32+25+13+12+8+Y10,  
 32+25+13+12+8+Y9, 32+25+13+12+8+Y8, 32+25+13+12+8+Y7, 32+25+13+12+8+7+Y10,  
 32+25+13+12+8+7+Y9, 32+25+13+12+11+3+1P+1, 32+25+13+12+11+6+1 P+1, 32+25+13+12+11+Y10,  
 32+25+13+12+11+Y9, 32+25+13+Y1+3+1P+1, 32+25+13+Y1+6+1P+1, 32+25+13+Y1+Y10, 32+25+13+Y1+Y9,  
 32+25+13+Y1+Y4, 32+25+13+Y1+Y3, 32+25+13+Y1+9+Y10, 32+25+13+Y1+9+Y9, 32+25+13+Y1+9+Y6,  
 60 32+25+13+Y1+9+Y5, 32+25+13+Y1+9+8+Y10, 32+25+13+Y1+9+8+Y9, 32+25+13+Y1+9+8+Y8,  
 32+25+13+Y1+9+8+Y7, 32+25+13+Y1+9+8+7+Y10, 32+25+13+Y1+9+8+7+Y9, 32+25+Z4+3+1P+1,  
 32+25+Z4+6+1P+1, 32+25+Z4+Y10, 32+25+Z4+Y9, 32+25+Z4+11+3+1P+1, 32+25+Z4+11+6+1 P+1,  
 32+25+Z4+11+Y10, 32+25+Z4+11+Y9, 32+25+Z4+11+10+3+1 P+1, 32+25+Z4+11+10+6+1 P+1,  
 32+25+Z4+11+10+Y10, 32+25+Z4+11+10+Y9, 32+25+Z4+Y2+3+1P+1, 32+25+Z4+Y2+6+1P+1,  
 65 32+25+Z4+Y2+Y10, 32+25+Z4+Y2+Y9, 32+25+Z4+Y2+Y6, 32+25+Z4+Y2+Y5, 32+25+Z4+Y2+8+Y10,  
 32+25+Z4+Y2+8+Y9, 32+25+Z4+Y2+8+Y8, 32+25+Z4+Y2+8+Y7, 32+25+Z4+Y2+8+7+Y10,

32+25+Z4+Y2+8+7+Y9, 32+25+Z4+12+3+1P+1, 32+25+Z4+12+6+1P+1, 32+25+Z4+12+Y10, 32+25+Z4+12+Y9,  
 32+25+Z4+12+Y6, 32+25+Z4+12+Y5, 32+25+Z4+12+8+Y10, 32+25+Z4+12+8+Y9, 32+25+Z4+12+8+Y8,  
 32+25+Z4+12+8+Y7, 32+25+Z4+12+8+7+Y10, 32+25+Z4+12+8+7+Y9, 32+25+Z4+12+11+3+1 P+1,  
 5 32+25+Z4+12+11+6+1 P+1, 32+25+Z4+12+11+Y10, 32+25+Z4+12+11+Y9, 32+25+Z4+Y1+3+1P+1,  
 32+25+Z4+Y1+6+1P+1, 32+25+Z4+Y1+Y10, 32+25+Z4+Y1+Y9, 32+25+Z4+Y1+Y4, 32+25+Z4+Y1+Y3,  
 32+25+Z4+Y1+9+Y10, 32+25+Z4+Y1+9+Y9, 32+25+Z4+Y1+9+Y6, 32+25+Z4+Y1+9+Y5,  
 32+25+Z4+Y1+9+8+Y10, 32+25+Z4+Y1+9+8+Y9, 32+25+Z4+Y1+9+8+Y8, 32+25+Z4+Y1+9+8+Y7,  
 32+25+Z4+Y1+9+8+7+Y10, 32+25+Z4+Y1+9+8+7+Y9, 32+25+Z3+3+1 P+1, 32+25+Z3+6+1P+1,  
 10 32+25+Z3+Y10, 32+25+Z3+Y9, 32+25+Z3+11+3+1 P+1, 32+25+Z3+11+6+1 P+1, 32+25+Z3+11+Y10,  
 32+25+Z3+11+Y9, 32+25+Z3+11+10+3+1 P+1, 32+25+Z3+11+10+6+1 P+1, 32+25+Z3+11+10+Y10,  
 32+25+Z3+11+10+Y9, 32+25+Z3+Y2+3+1P+1, 32+25+Z3+Y2+6+1P+1, 32+25+Z3+Y2+Y10, 32+25+Z3+Y2+Y9,  
 32+25+Z3+Y2+Y6, 32+25+Z3+Y2+Y5, 32+25+Z3+Y2+8+Y10, 32+25+Z3+Y2+8+Y9, 32+25+Z3+Y2+8+Y8,  
 32+25+Z3+Y2+8+Y7, 32+25+Z3+Y2+8+7+Y10, 32+25+Z3+Y2+8+7+Y9, 32+25+Z3+12+3+1 P+1,  
 15 32+25+Z3+12+6+1 P+1, 32+25+Z3+12+Y10, 32+25+Z3+12+Y9, 32+25+Z3+12+Y6, 32+25+Z3+12+Y5,  
 32+25+Z3+12+8+Y10, 32+25+Z3+12+8+Y9, 32+25+Z3+12+8+Y8, 32+25+Z3+12+8+Y7,  
 32+25+Z3+12+8+7+Y10, 32+25+Z3+12+8+7+Y9, 32+25+Z3+12+11+3+1P+1, 32+25+Z3+12+11+6+1P+1,  
 32+25+Z3+12+11+Y10, 32+25+Z3+12+11+Y9, 32+25+Z3+Y1+3+1P+1, 32+25+Z3+Y1+6+1P+1,  
 32+25+Z3+Y1+Y10, 32+25+Z3+Y1+Y9, 32+25+Z3+Y1+Y4, 32+25+Z3+Y1+Y3, 32+25+Z3+Y1+9+Y10,  
 32+25+Z3+Y1+9+Y9, 32+25+Z3+Y1+9+Y6, 32+25+Z3+Y1+9+Y5, 32+25+Z3+Y1+9+8+Y10,  
 20 32+25+Z3+Y1+9+8+Y9, 32+25+Z3+Y1+9+8+Y8, 32+25+Z3+Y1+9+8+Y7, 32+25+Z3+Y1+9+8+7+Y10,  
 32+25+Z3+Y1+9+8+7+Y9, 32+25+Z2+3+1P+1, 32+25+Z2+6+1P+1, 32+25+Z2+Y10, 32+25+Z2+Y9,  
 32+25+Z2+11+3+1P+1, 32+25+Z2+11+6+1 P+1, 32+25+Z2+11+Y10, 32+25+Z2+11+Y9, 32+25+Z2+11+10+3+1  
 P+1, 32+25+Z2+11+10+6+1 P+1, 32+25+Z2+11+10+Y10, 32+25+Z2+11+10+Y9, 32+25+Z2+Y2+3+1P+1,  
 32+25+Z2+Y2+6+1P+1, 32+25+Z2+Y2+Y10, 32+25+Z2+Y2+Y9, 32+25+Z2+Y2+Y6, 32+25+Z2+Y2+Y5,  
 25 32+25+Z2+Y2+8+Y10, 32+25+Z2+Y2+8+Y9, 32+25+Z2+Y2+8+Y8, 32+25+Z2+Y2+8+Y7,  
 32+25+Z2+Y2+8+7+Y10, 32+25+Z2+Y2+8+7+Y9, 32+25+Z2+12+3+1 P+1, 32+25+Z2+12+6+1 P+1,  
 32+25+Z2+12+Y10, 32+25+Z2+12+Y9, 32+25+Z2+12+Y6, 32+25+Z2+12+Y5, 32+25+Z2+12+8+Y10,  
 32+25+Z2+12+8+Y9, 32+25+Z2+12+8+Y8, 32+25+Z2+12+8+Y7,  
 32+25+Z2+12+8+7+Y10, 32+25+Z2+12+11+3+1 P+1, 32+25+Z2+12+11+6+1 P+1, 32+25+Z2+12+11+Y10,  
 30 32+25+Z2+12+11+Y9, 32+25+Z2+Y1+3+1P+1, 32+25+Z2+Y1+6+1P+1, 32+25+Z2+Y1+Y10, 32+25+Z2+Y1+Y9,  
 32+25+Z2+Y1+Y4, 32+25+Z2+Y1+Y3, 32+25+Z2+Y1+9+Y10, 32+25+Z2+Y1+9+Y9, 32+25+Z2+Y1+9+Y6,  
 32+25+Z2+Y1+9+Y5, 32+25+Z2+Y1+9+8+Y10, 32+25+Z2+Y1+9+8+Y9, 32+25+Z2+Y1+9+8+Y8,  
 32+25+Z2+Y1+9+8+Y7, 32+25+Z2+Y1+9+8+7+Y10, 32+25+Z2+Y1+9+8+7+Y9, 32+25+Z1+3+1P+1,  
 35 32+25+Z1+6+1P+1, 32+25+Z1+Y10, 32+25+Z1+Y9, 32+25+Z1+11+3+1 P+1, 32+25+Z1+11+6+1 P+1,  
 32+25+Z1+11+Y10, 32+25+Z1+11+Y9, 32+25+Z1+11+10+3+1P+1, 32+25+Z1+11+10+6+1 P+1,  
 32+25+Z1+11+10+Y10, 32+25+Z1+11+10+Y9, 32+25+Z1+Y2+3+1P+1, 32+25+Z1+Y2+6+1P+1,  
 32+25+Z1+Y2+Y10, 32+25+Z1+Y2+Y9, 32+25+Z1+Y2+Y6, 32+25+Z1+Y2+Y5, 32+25+Z1+Y2+8+Y10,  
 32+25+Z1+Y2+8+Y9, 32+25+Z1+Y2+8+Y8, 32+25+Z1+Y2+8+Y7, 32+25+Z1+Y2+8+7+Y10,  
 40 32+25+Z1+Y2+8+7+Y9, 32+25+Z1+12+3+1P+1, 32+25+Z1+12+6+1P+1, 32+25+Z1+12+Y10, 32+25+Z1+12+Y9,  
 32+25+Z1+12+Y6, 32+25+Z1+12+Y5, 32+25+Z1+12+8+Y10, 32+25+Z1+12+8+Y9, 32+25+Z1+12+8+Y8,  
 32+25+Z1+12+8+Y7, 32+25+Z1+12+8+7+Y10, 32+25+Z1+12+8+7+Y9, 32+25+Z1+12+11+3+1P+1,  
 32+25+Z1+12+11+6+1P+1, 32+25+Z1+12+11+Y10, 32+25+Z1+12+11+Y9, 32+25+Z1+Y1+3+1P+1,  
 32+25+Z1+Y1+6+1P+1, 32+25+Z1+Y1+Y10, 32+25+Z1+Y1+Y9, 32+25+Z1+Y1+Y4, 32+25+Z1+Y1+Y3,  
 45 32+25+Z1+Y1+9+Y10, 32+25+Z1+Y1+9+Y9, 32+25+Z1+Y1+9+Y6, 32+25+Z1+Y1+9+Y5,  
 32+25+Z1+Y1+9+8+Y10, 32+25+Z1+Y1+9+8+Y9, 32+25+Z1+Y1+9+8+Y8, 32+25+Z1+Y1+9+8+Y7,  
 32+25+Z1+Y1+9+8+7+Y10, 32+25+Z1+Y1+9+8+7+Y9, 33+5+1 P+1, 34+5+1 P+1, 35+5+1 P+1, 36+1 P+1, 37+1,  
 37+34+1, 37+35+1, 38+37+1,  
 50 38+37+34+1, 38+37+35+1, 39+37+1, 39+37+34+1, 39+37+35+1, 40+37+1, 40+37+34+1, 40+37+35+1, 41+37+1,  
 41+37+34+1, 41+37+35+1, 41+38+37+1, 41+38+37+34+1, 41+38+37+35+1, 41+39+37+1, 41+39+37+34+1,  
 41+39+37+35+1, 41+40+37+1, 41+40+37+34+1, 41+40+37+35+1, 42+37+1, 42+37+34+1, 42+37+35+1,  
 42+38+37+1, 42+38+37+34+1, 42+38+37+35+1, 42+39+37+1, 42+39+37+34+1, 42+39+37+35+1, 42+40+37+1,  
 42+40+37+34+1, 42+40+37+35+1, 42+41+37+1, 42+41+37+34+1, 42+41+37+35+1, 42+41+38+37+1,  
 42+41+38+37+34+1, 42+41+38+37+35+1, 42+41+39+37+1, 42+41+39+37+34+1, 42+41+39+37+35+1,  
 42+41+40+37+1, 42+41+40+37+34+1, 42+41+40+37+35+1, 43+37+1, 43+37+34+1, 43+37+35+1, 43+38+37+1,  
 55 43+38+37+34+1, 43+38+37+35+1, 43+39+37+1, 43+39+37+34+1, 43+39+37+35+1, 43+40+37+1,  
 43+40+37+34+1, 43+40+37+35+1, 43+41+37+1, 43+41+37+34+1, 43+41+37+35+1, 43+41+38+37+1,  
 43+41+38+37+34+1, 43+41+38+37+35+1, 43+41+39+37+1, 43+41+39+37+34+1, 43+41+39+37+35+1,  
 43+41+40+37+1, 43+41+40+37+34+1, 43+41+40+37+35+1, 44+37+1, 44+37+34+1, 44+37+35+1, 44+38+37+1,  
 44+38+37+34+1, 44+38+37+35+1, 44+39+37+1, 44+39+37+34+1, 44+39+37+35+1, 44+41+37+1,  
 60 44+41+37+34+1, 44+41+37+35+1, 44+41+38+37+1, 44+41+38+37+34+1, 44+41+38+37+35+1,  
 44+41+39+37+1, 44+41+39+37+34+1, 44+41+39+37+35+1, 45+1;

en la que se usan las siguientes abreviaturas: Y1 significa 12+11+10; Y2 significa 11+10+9; Y3 significa  
 9+6+1P+1; Y4 significa 9+3+1P+1; Y5 significa 8+6+1P+1; Y6 significa 8+3+1P+1; Y7 significa 7+6+1P+1; Y8  
 significa 7+3+1P+1; Y9 significa 6+4+1P+1; Y10 significa 6+3+1P+1; Z1 significa 19+18+17+13; Z2 significa  
 65 19+18+15+13; Z3 significa 19+17+13; Z4 significa 19+15+13; Z5 significa 18+15+13; Z6 significa 17+13+12; Z7  
 significa 17+13+11; Z8 significa 15+13+12; y

en la que la lista anterior no debe considerarse como una limitación con respecto a realizaciones adicionales que también son posibles sobre la base de las dependencias de las realizaciones 1) a 45) como se desveló anteriormente en el presente documento y que también se encuentran previstas. En la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en el presente documento, mientras que "+" indica la dependencia respecto de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas se separan con comas. En otras palabras, "6+3+1P+1", por ejemplo, se refiere a una realización 6) que depende de la realización 3) que depende de la realización 1P) que depende de la realización 1), es decir, la realización "6+3+1P+1" corresponde a la realización 1) limitada adicionalmente por las características de las realizaciones 1P), 3) y 6).

La presente invención también incluye compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados, en especial 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 marcados con  $^2\text{H}$  (deuterio), y las sales de tales compuestos, están dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno por el isótopo más pesado  $^2\text{H}$  (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 realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) no están marcados isotópicamente, o están marcados con sólo uno o varios átomos de deuterio. En una sub-realización, los compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente marcados en absoluto. Los compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados se pueden preparar por analogía con los procedimientos descritos a continuación en el presente documento, 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 demás, también se incluye un compuesto, sal o similar en forma individual.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 45), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para usar como medicamentos. En particular, los compuestos de fórmula (I) modulan el receptor  $\text{P2X}_7$ , es decir, actúan como antagonistas del receptor  $\text{P2X}_7$ , y son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con la activación del receptor  $\text{P2X}_7$ , 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 realizaciones 1) a 45), 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 incluyen en especial neuropatía diabética, ciática, dolor de espalda baja no específico, neuralgia trigeminal, dolor por esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con el HIV, 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" (parestesias y disestesias), mayor sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después 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 realizaciones 1) a 45), 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.

5 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 45), 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 peryodontales tales como peryodontitis; artritis asociadas con o que incluyen osteoartritis/osteoartritis, 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 sorriásica, 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, tendinitis y miopatías inducidas por fármacos, incluyendo distrofias y otras miopatías inflamatorias.

30 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 45), 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 (incluidos aspirina y NSAID-inducidos) 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 (COPD); 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 resfrío común e infección debido a virus sincitiales respiratorios, influenza, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus.

45 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 45), 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 incluyendo sarcoide miocárdico; lesiones por reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis y aortitis incluyendo cuadros infecciosos (por ejemplo, sifilíticos); vasculitis; y trastornos de las venas proximales y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo trombosis venosa profunda y complicaciones de venas varicosas.

50 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 45), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades oculares. Las enfermedades oculares incluyen blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y vernal; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmítis incluyendo oftalmítis simpática; sarcoidosis; e infecciones de los ojos, incluyendo infecciones virales, fúngicas y bacterianas.

55 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 45), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades dérmicas. Las enfermedades dérmicas incluyen psoriasis, 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 cutáneas, 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 incluyendo erupciones con fármacos fijos.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 45), 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, peryodontitis; 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 después 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 frente a huésped.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 45), 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.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 45), 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 recurrencias tumorales, y síndromes paraneoplásicos.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 45), 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.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 45), 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 paraneoplásicos.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 45), 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 realizaciones 1) a 45), 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.

En especial, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 45), 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; 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 HIV, 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 después 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;

5) 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;

10) 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 peryodontales tales como peryodontitis; 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; síndrome de Muckle-Wells, y fiebre familiar de Hibernia, enfermedad de Kikuchi; y artalgias, tendonitis y miopatías inducidas por fármacos;

25) 4) Enfermedades obstructivas de las vías aéreas tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); 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;

30) 7) Enfermedades dérmicas tales como psoriasis, quemaduras de piel, dermatitis atópica, dermatitis por contacto u otras dermatosis eccematosas; 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;

35) 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.

40) Más preferentemente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 45), 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:

45) 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;

50) 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 HIV, 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 después 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);

60) 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 (COPD); 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 realizaciones 1) a 45) para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades anteriormente mencionadas.

- 5 La presente invención también 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 realizaciones 1) a 45).

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 45) (o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto) como agente activo y opcionalmente portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 45), y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden usar como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral (tales como especialmente la administración oral) o parenteral (incluyendo la aplicación tópica o la inhalación).

- 15 La producción de las composiciones farmacéuticas se puede efectuar de manera que resultará familiar para el experto en la materia (véase, por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [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.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en el presente documento, que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 45), o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

- 25 Cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I), ( $I_{Ar}$ ), ( $I_{St1}$ ) o ( $I_{St2}$ ) en este texto debe entenderse como que se refiere también a las sales (y en especial a las sales farmacéuticamente aceptables) de tales 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 ( $I_{Ar}$ ), de fórmula ( $I_{St1}$ ) y de fórmula ( $I_{St2}$ ), así como a las sales y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), de fórmula ( $I_{Ar}$ ), de fórmula ( $I_{St1}$ ) y de fórmula ( $I_{St2}$ ). 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 elaboración de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades de acuerdo con esta invención.

- 35 A menos que se use respecto de temperaturas, el término "aproximadamente" (o alternativamente "alrededor de") colocado anteriormente de un valor numérico "X" se refiere, en la presente especificación, 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 especificación, 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 el presente documento, 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.

- 45 Los compuestos de fórmula (I) se pueden elaborar 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 dichas condiciones pueden ser determinadas por el experto en la materia a través de procedimientos de optimización de rutina.

- 50 Si no se indica lo contrario, los grupos genéricos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se define para la fórmula (I). Otras abreviaturas usadas se definen en la sección experimental.

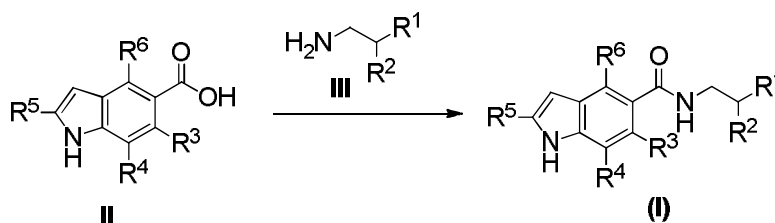
- 55 En algunos casos, los grupos genéricos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  pueden ser incompatibles con las formaciones ilustradas en los esquemas a continuación y por lo tanto requerirán del uso de grupos protectores (PG). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (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 están incluidos según necesidad.

**PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA (I)**

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar (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<sup>4</sup> representa -CH(OH)Me, se pueden preparar por reducción de compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> 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 se pueden preparar por analogía. Los compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> representa -C(OH)Me<sub>2</sub>, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> 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 se pueden preparar por analogía.

Los compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> representa hidroxi-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> 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 Y representa N o CH (Esquema 2), se pueden preparar como se describió anteriormente en el Esquema 1.

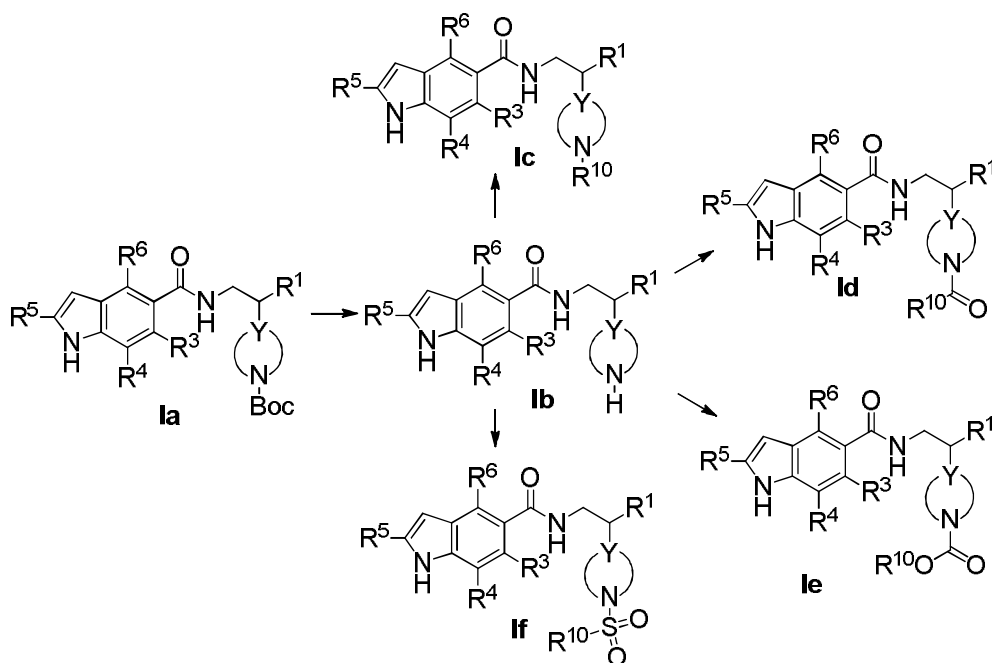
Los compuestos de fórmula Ib, en la que Y representa N o CH (Esquema 2), se pueden preparar por escisión del grupo protector Boc en compuestos de fórmula Ia por tratamiento con un ácido adecuado, tal como HCl o TFA, en presencia de un disolvente adecuado, tal como dioxano, EtOAc o DCM, a temperaturas alrededor de TA.

Los compuestos de fórmula Ic, en la que Y representa N o CH y en la que R<sup>10</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (Esquema 2), se pueden preparar por alquilación reductiva de aminas de fórmula Ib con un aldehído o una cetona adecuada, en presencia de un agente reductor adecuado, tal como NaBH(OAc)<sub>3</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN o NaBH<sub>4</sub>, en un disolvente adecuado, tal como dicloroetano o una mezcla de disolventes tales como DCM/MeOH/AcOH, a temperaturas alrededor de TA.

Los compuestos de fórmula Id, en la que Y representa N o CH y en la que R<sup>10</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (Esquema 2), se pueden preparar por acilación de aminas de fórmula Ib por tratamiento con un cloruro ácido o anhídrido ácido adecuado, en presencia de una base adecuada, tal como Et<sub>3</sub>N o DIPEA, y en un disolvente adecuado, tal como DCM o THF, a temperaturas entre 0 °C y 50 °C.

Los compuestos de fórmula Ie, en la que Y representa N o CH y en la que R<sup>10</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (Esquema 2), se pueden preparar por alcoxicarbonilación de aminas de fórmula Ib por tratamiento con un cloroformiato de alquilo adecuado, en presencia de una base adecuada, tal como Et<sub>3</sub>N o DIPEA, y en un disolvente adecuado, tal como DCM o THF, a temperaturas entre 0 °C y 50 °C.

Los compuestos de fórmula If, en la que Y representa N o CH y en la que R<sup>10</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (Esquema 2), se pueden preparar por sulfonación de aminas de fórmula Ib por tratamiento con cloruro de alquilsulfonilo adecuado, en presencia de una base adecuada, tal como Et<sub>3</sub>N o DIPEA, y en un disolvente adecuado, tal como DCM o THF, a temperaturas entre 0 °C y 50 °C.



**Esquema 2: Síntesis de compuestos de fórmula I en la que R<sup>2</sup> representa heterociclilo (Y representa N o CH y R<sup>10</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))**

5 Los ácidos indol carboxílicos de fórmula IIa se pueden preparar de acuerdo con las vías de síntesis que se dan en el Esquema 3.

10 Los regioisómeros de fórmula XII, en la que, Y representa metoxicarbonilo o ciano, junto con diversas cantidades de regioisómero XI (Esquema 3), se pueden preparar por yodación de anilinas de fórmula XIV, en la que, Y representa metoxicarbonilo o ciano, usando aproximadamente 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 se puede alcanzar por CC estándar.

15 Los compuestos de fórmula IX, en la que R<sup>4</sup> representa hidrógeno y en la que Y representa metoxicarbonilo o ciano (Esquema 3), se pueden preparar 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, tales 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.

20 Alternativamente, los compuestos de fórmula IX, en la que R<sup>4</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 en la que Y representa metoxicarbonilo o ciano (Esquema 3), se pueden preparar a partir de yoduros de fórmula VII, en la que R<sup>4</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 en la que, Y representa metoxicarbonilo o ciano, usando condiciones de acoplamiento cruzado de Sonogashira, tales como aquellas descritas anteriormente. Los compuestos de fórmula VII, en la que R<sup>4</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 en la que Y representa metoxicarbonilo o ciano (Esquema 3), se pueden preparar por yodación de anilinas de fórmula VIII, en la que R<sup>4</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 en la que, Y representa metoxicarbonilo o ciano, siguiendo condiciones de yodación estándar, tales como aquellas descritas previamente para la síntesis de compuestos de fórmulas XI y XII. Los compuestos de fórmula VIII, en la que R<sup>4</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 3), se pueden preparar por acoplamiento cruzado tipo Negishi (o Suzuki, respectivamente) de yoduros de fórmula XII, en la que Y representa metoxicarbonilo o ciano, con reactivos de organocinc de tipo R<sup>4</sup>ZnX (o ácido borónico de tipo R<sup>4</sup>B(OH)<sub>2</sub>, respectivamente), en el que R<sup>4</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 (o dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y además en presencia de una base, tal como K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, respectivamente) y calentando en un disolvente adecuado, tal como dioxano (o una mezcla de tolueno/agua 20/1, respectivamente) a temperaturas entre 50 °C y 100 °C (o alrededor de 110 °C, respectivamente).

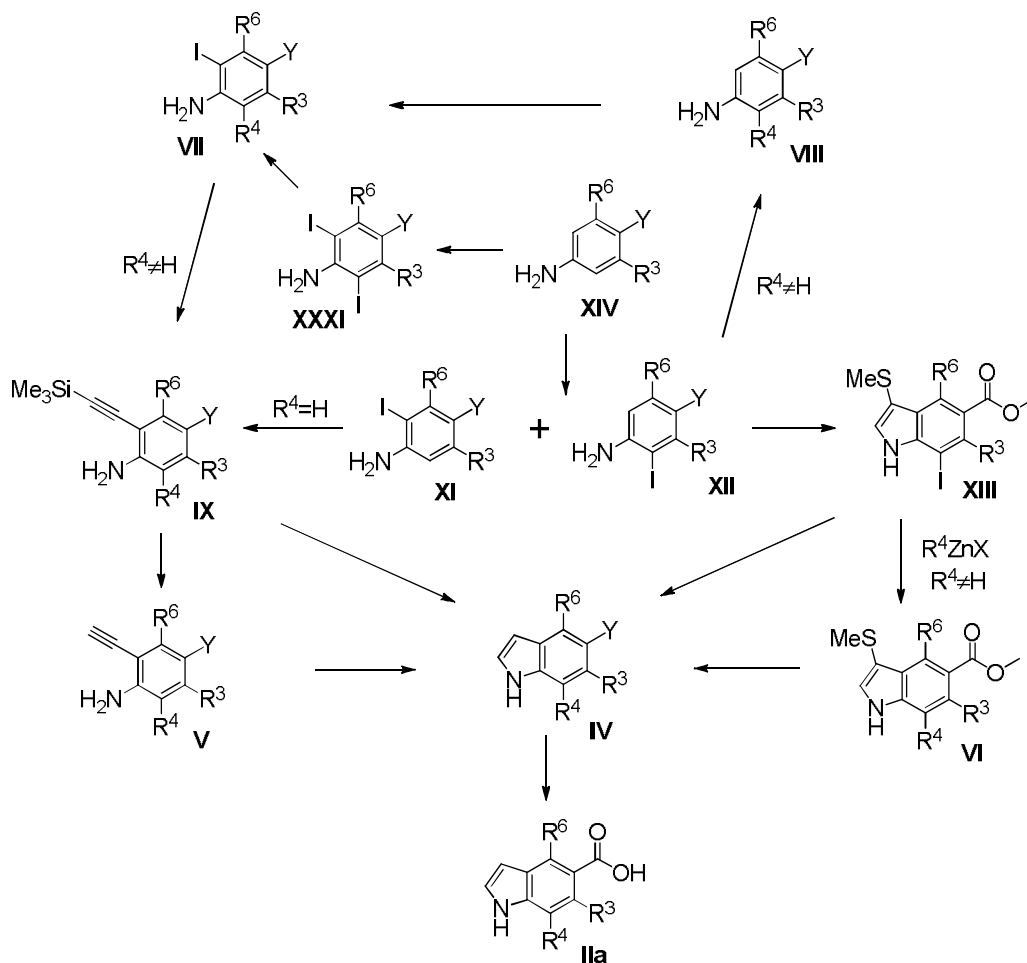
35 Alternativamente, los compuestos de fórmula VIII (Esquema 3), en la que R<sup>4</sup> representa alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) e Y representa metoxicarbonilo o ciano (Esquema 3), se pueden preparar por acoplamiento 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(trifenilfosfina)paladio (II), en presencia de un catalizador de cobre adecuado, tal como

- 5 yoduro de cobre, en presencia de una base adecuada, tal como  $\text{Et}_3\text{N}$ , y calentando en un disolvente adecuado, tal como THF, a temperaturas entre TA y 80 °C. La posterior reducción del enlace triple se puede llevar a cabo en condiciones de hidrogenación, en presencia de un catalizador adecuado, tal como  $\text{PtO}_2$ , y un disolvente adecuado, tal como EtOH, a temperaturas alrededor de TA. Alternativamente, cuando se usa alquilacetileno( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ) como reactivo, la posterior hidratación del enlace triple se puede llevar a cabo por tratamiento con un ácido, tal como ácido p-toluenosulfónico, 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  $\text{R}^4$  representa alquil ( $\text{C}_2\text{-C}_4$ )-carbonilo e Y representa metoxicarbonilo o ciano.
- 10 Alternativamente, los compuestos de fórmula VIII, en la que  $\text{R}^4$  representa alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ )-alquilo ( $\text{C}_2\text{-C}_4$ ) e Y representa metoxicarbonilo o ciano (Esquema 3), se pueden preparar mediante un procedimiento de dos pasos: (i) acoplamiento cruzado tipo Suzuki de yoduros de fórmula XII, en la que Y representa metoxicarbonilo o ciano con reactivos de pinacol éster del ácido alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ )-vinilborónico o pinacol éster del ácido alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ )-vinilborónico en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , un ligando adecuado, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, y una base, tal como KOH, y calentando en un disolvente adecuado, tal como  $\text{CH}_3\text{CN}$ , a temperaturas alrededor de 70 °C, y (ii) reducción del enlace doble en condiciones de hidrogenación, tales como las descritas anteriormente. Alternativamente, los compuestos de fórmula VII, en la que  $\text{R}^4$  representa acetilo o etilo, e Y representa metoxicarbonilo (Esquema 3), se pueden preparar regioselectivamente por acoplamiento cruzado tipo Sonogashira de yoduros de fórmula XXXI, 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  $\text{R}^4$  representa etilo e Y representa metoxicarbonilo. Alternativamente, la posterior hidratación del enlace triple se puede llevar a cabo por tratamiento con un ácido, tal como ácido p-toluenosulfónico, en presencia de un disolvente adecuado, tal como tolueno, a temperaturas alrededor de 80 °C, lo que proporciona compuestos de fórmula VII, en la que  $\text{R}^4$  representa acetilo e Y representa metoxicarbonilo. Los compuestos de fórmula XXXI, en la que, Y representa metoxicarbonilo o ciano, se pueden preparar 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 aproximadamente 2,2 equivalentes de reactivo de yodación.
- 20
- 25
- 30 Los compuestos de fórmula V, en la que Y representa metoxicarbonilo o ciano (Esquema 3), se pueden preparar por protodesililación de compuestos de fórmula IX, en la que, 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.
- 35 Los compuestos de fórmula IV, en la que Y representa metoxicarbonilo o ciano (Esquema 3), se pueden preparar 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.
- 40 Alternativamente, los compuestos de fórmula IV, en la que Y representa metoxicarbonilo o ciano (Esquema 3), se pueden preparar 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.
- 45 Alternativamente, los compuestos de fórmula IV, en la que  $\text{R}^4$  representa hidrógeno e Y representa metoxicarbonilo (Esquema 3), se pueden preparar 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.
- 50 Alternativamente, los compuestos de fórmula IV, en la que  $\text{R}^4$  representa alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) e Y representa metoxicarbonilo (Esquema 3), se pueden preparar por desulfuración de metilsulfanilindoles de fórmula VI, en la que  $\text{R}^4$  representa alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), 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, en la que  $\text{R}^4$  representa alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) (Esquema 3), se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula XIII por acoplamiento cruzado tipo Negishi siguiendo condiciones estándar tales como aquellas descritas previamente para la síntesis de compuestos de fórmula VIII.
- 55 Los compuestos de fórmula XIII (Esquema 3) se pueden preparar por síntesis de indol de Gassman por tratamiento consecutivo de anilinas de fórmula XII, en la que Y representa metoxicarbonilo, con (i) un agente de cloración tal como N-clorosuccinimida o hipoclorito de *tert*-butilo, (ii) un aldehído protegido con metilsulfanilo, tal como metiltioacetaldehído dimetilacetal, en presencia, para ambos pasos, de un disolvente adecuado, tal como DCM, a temperaturas entre -50 °C y -78 °C, (iii) una base, tal como  $\text{Et}_3\text{N}$ , 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, en la que R<sup>3</sup> representa hidrógeno, R<sup>6</sup> representa metilo (o etilo, respectivamente) e Y representa metoxicarbonilo o ciano (Esquema 3), se pueden preparar por acoplamiento cruzado tipo Suzuki de cloruros de fórmula IV, en la que R<sup>3</sup> representa hidrógeno, R<sup>6</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-iliden](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 3), en la que R<sup>4</sup> representa hidroxilo (o hidroxilo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), respectivamente) e Y representa ciano, se pueden preparar a partir de éter metílico de fórmula IV, en la que R<sup>4</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>4</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 3) se pueden preparar 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 3) se pueden preparar 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 3: Síntesis de intermedios de ácido carboxílico de fórmula II en la que R<sup>5</sup> representa hidrógeno**

Los ácidos indolcarboxílicos de fórmula IIb se pueden preparar de acuerdo con las vías de síntesis proporcionadas en el Esquema 4.

Las hidrazinas de fórmula XVII (Esquema 4) se pueden preparar por diazotización de anilinas de fórmula XII con, por ejemplo, nitrito de sodio, en un disolvente adecuado, tal como HCl concentrado y agua, 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 y agua, a temperaturas entre 0 °C y TA.

- 5 Los indoles de fórmula XVIII (Esquema 4) se pueden preparar por reacción de indol de Fisher entre derivados de hidracina de fórmula XVII y cetonas de fórmula  $R^5COCH_2SMe$ , en la que  $R^5$  representa alquilo ( $C_1-C_4$ ), en presencia de un ácido adecuado, tal como HCl, y un disolvente adecuado, tal como EtOH, a temperaturas entre 50 °C y 80 °C.

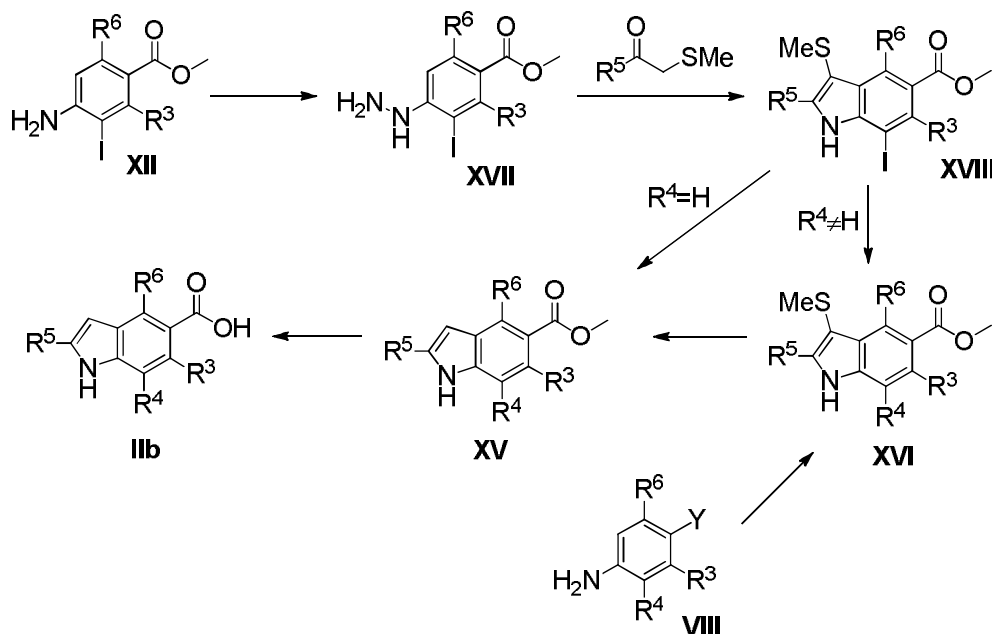
Los compuestos de fórmula XVI, en la que  $R^4$  representa alquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_2$ )-alquilo ( $C_1-C_4$ ) o alquil ( $C_1-C_4$ )-carbonilo (Esquema 4), se pueden preparar a partir de yoduros de fórmula XVIII a través de reacciones de acoplamiento cruzado de Negishi, Sonogashira o 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 se puede llevar a cabo como se describió previamente para la síntesis de compuestos de fórmula VIII.

Alternativamente, los compuestos de fórmula XVI (Esquema 4) se pueden preparar 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.

Los compuestos de fórmula XV, en la que  $R^4$  representa flúor, cloro, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ), alquil ( $C_1-C_4$ )-carbonilo, alcoxi ( $C_1-C_2$ )-alquilo ( $C_1-C_4$ ) o alcoxi ( $C_1-C_4$ )-alcoxi ( $C_2-C_4$ ) (Esquema 4), se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula XVI por desulfuración siguiendo condiciones estándar, tales como aquellas descritas previamente para la síntesis de compuestos de fórmula IV.

Alternativamente, los compuestos de fórmula XV, en la que  $R^4$  representa hidrógeno, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula XVIII por desyodación y desulfuración simultáneas siguiendo condiciones estándar, tales como aquellas descritas previamente para la síntesis de compuestos de fórmula IV a partir de compuestos de fórmula XIII.

- 25 Los derivados de ácido carboxílico de fórmula IIb (Esquema 4) se pueden preparar por hidrólisis de ésteres metílicos de fórmula XV siguiendo condiciones estándar, tales como aquellas descritas previamente para la síntesis de compuestos de fórmula IIa.



30 **Esquema 4: Síntesis de intermedios de ácido carboxílico de fórmula IIb en la que  $R^5$  representa alquilo ( $C_1-C_4$ )**

Si no están disponibles en el mercado, los intermedios de anilina de fórmula XIV se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. Las posibles vías de síntesis se describen en el Esquema 5 a continuación.

Los derivados de ácido carboxílico de fórmula XX, en la que  $R^4$  representa hidrógeno, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), flúor o cloro y  $R^6$  representa flúor, cloro o fluoroalquilo ( $C_1-C_2$ ), se pueden preparar por oxidación de derivados de tolueno de fórmula XIX, en la que  $R^4$  representa hidrógeno, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), flúor o cloro y  $R^6$  representa flúor, cloro o

35

fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), con un agente oxidante adecuado, tal como KMnO<sub>4</sub>, en presencia de agua y un disolvente, tal como piridina, a temperaturas alrededor de 100 °C. Los derivados de tolueno de fórmula XIX, en la que R<sup>4</sup> representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), se pueden preparar por tratamiento de fenoles de fórmula XIX, en la que R<sup>4</sup> representa hidroxilo, 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 yoduro o bromuro de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en presencia de un disolvente adecuado, tal como DMF, a temperaturas alrededor de TA.

Alternativamente, los derivados de ácidos carboxílicos de fórmula XX, en la que R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor o cloro (Esquema 5), se pueden preparar por hidrólisis de nitrilos de fórmula XXIII, en la que R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor o cloro, por tratamiento con una base adecuada, tal como KOH o NaOH, en presencia de agua y un disolvente orgánico adecuado, tal como 2-propanol. 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 intermedios de amidas primarias. Los nitrilos de fórmula XXIII, en la que R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor o cloro (Esquema 5), se pueden preparar por tratamiento de anilinas de fórmula XXII, en la que R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor o cloro, con un reactivo de diazotización adecuado, tal como nitrito de *tert*-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.

Alternativamente, los derivados de ácido carboxílico de fórmula XX, en la que R<sup>4</sup> representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (Esquema 5), se pueden preparar por sustitución aromática nucleofílica de fluoruros de fórmula XX, en la que R<sup>4</sup> representa flúor con alcohol(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 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 de metilo de fórmula XXI, en la que R<sup>N</sup> representa nitro (Esquema 5), se pueden preparar 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.

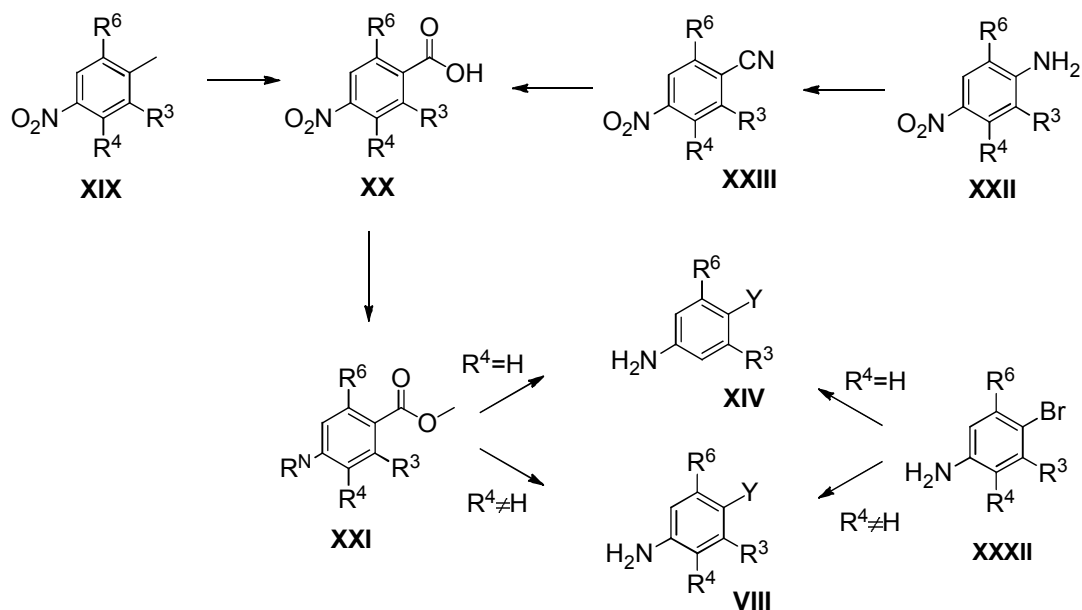
Alternativamente, los compuestos de fórmula XXI, en la que R<sup>N</sup> representa acetilamino y R<sup>6</sup> representa metilo o etilo (Esquema 5), se pueden preparar a partir de fenoles de fórmula XXI, en la que R<sup>N</sup> representa acetilamino y R<sup>6</sup> representa hidroxilo, siguiendo un procedimiento de dos pasos: (i) formación de triflato por tratamiento con anhídrido trifluorometanosulfónico 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) posterior acoplamiento cruzado tipo Suzuki con ácido metil- o etil-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 metoxycarbonilo (o de fórmula VIII, en la que R<sup>4</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor o cloro, e Y representa metoxycarbonilo, respectivamente) (Esquema 5), se pueden preparar por reducción de derivados de nitrobenzenu de fórmula XXI, en la que R<sup>N</sup> representa nitro y R<sup>4</sup> representa hidrógeno (o de fórmula XXI, en la que R<sup>N</sup> representa nitro y R<sup>4</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor o cloro, 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.

Alternativamente, las anilinas de fórmula XIV, en la que Y representa metoxycarbonilo (o de fórmula VIII, en la que R<sup>4</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor o cloro, e Y representa metoxycarbonilo, respectivamente) (Esquema 5), se pueden preparar por metanólisis de anilinas acetiladas de fórmula XXI, en la que R<sup>N</sup> representa acetilamino y R<sup>4</sup> representa hidrógeno (o de fórmula XXI, en la que R<sup>N</sup> representa acetilamino y R<sup>4</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor o cloro, 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>3</sup> representa hidrógeno o cloro, e Y representa ciano (o de fórmula VIII, en la que R<sup>4</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cloro, R<sup>3</sup> representa hidrógeno o cloro e Y representa ciano, respectivamente) (Esquema 5), se pueden preparar por cianación catalizada por paladio de bromuros de fórmula XXXII, en la que R<sup>3</sup> representa hidrógeno o cloro, y R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 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. Alternativamente, las anilinas de fórmula XIV, en la que Y representa metoxycarbonilo (o de fórmula VIII, en la que R<sup>4</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor o cloro, e Y representa metoxycarbonilo, respectivamente) (Esquema 5), se pueden preparar por esterificación de anilinas de fórmula XIV, en la que Y representa hidroxycarbonilo (o de fórmula VIII, en la que R<sup>4</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor o cloro, e Y representa hidroxycarbonilo, respectivamente) mediante procedimientos estándar, por ejemplo, el tratamiento con cloruro de acetilo en presencia de MeOH a temperaturas alrededor de 65 °C.





**Esquema 5: Síntesis de precursores de anilina XIV y VIII**

Si no están disponibles en el mercado, los precursores de amina de fórmula III se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2009/132000 o indicados en el Esquema 6 a continuación.

- 5 Los aminonitrilos de fórmula XXV, en la que  $NR^{11}R^{12}$  representa heterociclilo que está sin sustituir, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), alquilcarbonilo ( $C_1$ - $C_4$ ), alcoxicarbonilo ( $C_1$ - $C_4$ ), alquilsulfonilo ( $C_1$ - $C_4$ ) y halógeno; cicloalquilamino; cicloalquilmetilamino; N-alquilamino ( $C_1$ - $C_4$ ); N,N-di-[alquil ( $C_1$ - $C_4$ )]-amino o N-arilmetil-N-alquil ( $C_1$ - $C_4$ )-amino (Esquema 6) se pueden preparar por reacción de Strecker entre aldehídos de fórmula XXIV y aminas de fórmula  $R^{11}R^{12}NH$  en presencia de un reactivo cianante adecuado, tal como TMSCN, y un catalizador de ácido de Lewis adecuado, tal como  $ZnI_2$ , en una mezcla de disolventes adecuada, tal como  $Et_2O/MeOH$ , a temperaturas entre  $0^\circ C$  y  $80^\circ C$ . Los nitrilos resultantes de fórmula XXV se pueden transformar en diaminas de fórmula IIIa (Esquema 6) por reducción 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.
- 10
- 15 Los nitroalquenos de fórmula XXVI (Esquema 6) se pueden preparar por reacción de Henry entre aldehídos de fórmula XXIV y nitrometano siguiendo un procedimiento de dos pasos: (i) tratamiento con una base adecuada, tal como  $KOtBu$ , en un disolvente adecuado, tal como  $tBuOH/THF$ , a temperaturas alrededor de  $0^\circ C$ , y (ii) tratamiento de los intermedios de  $\beta$ -nitro alcohol aislados con un reactivo de deshidratación adecuado, tal como acetilo anhídrido, en presencia de una base, tal como DMAP, y en un disolvente adecuado, tal como DCM, a temperaturas alrededor de TA.
- 20

Los derivados de éter de fórmula XXVII, en la que  $OR^{11}$  representa heterociclilo; cicloalcoxi ( $C_3$ - $C_6$ ) o alcoxi ( $C_2$ - $C_6$ ) (Esquema 6), se pueden preparar por reacción de Michael de un alcohol de fórmula  $R^{11}OH$  a un nitro alqueno de fórmula XXVI en presencia de una base adecuada, tal como  $NaH$ , en un disolvente adecuado, tal como THF, a temperaturas entre  $0^\circ C$  y TA.

- 25 El éter XXVII obtenido se puede convertir en amino éteres de fórmula IIIb (Esquema 6) por reducción del grupo nitro en condiciones de hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como dióxido de platino, y un disolvente adecuado, tal como  $EtOH$ , a temperaturas alrededor de TA.

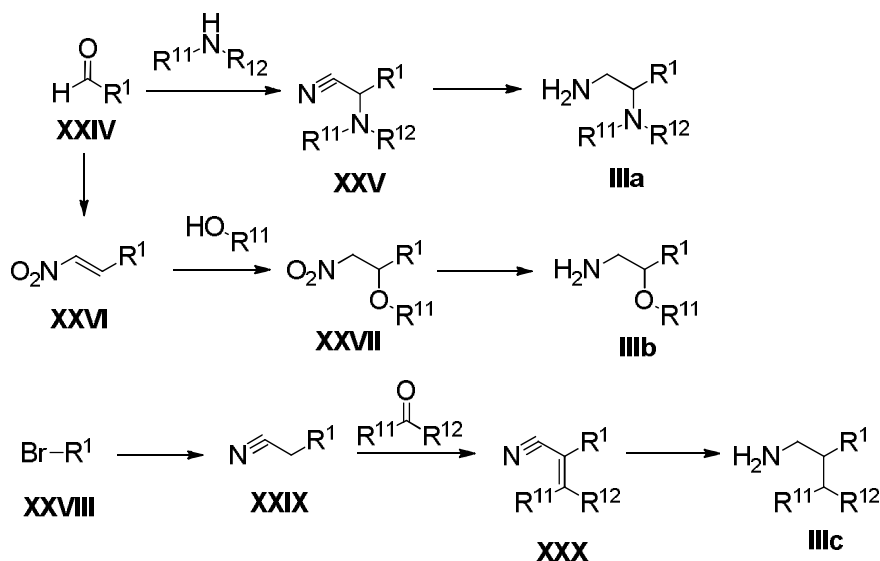
- Si no están disponibles en el mercado, los nitrilos de fórmula XXIX (Esquema 6) se pueden preparar por un procedimiento de dos pasos: (i) arilación o heteroarilación de metilcianoacetato por tratamiento con un bromoareno o bromoheteroareno de fórmula  $Br-R^1$  en presencia de una base adecuada, tal como  $KOtBu$ , un catalizador de paladio adecuado, tal como  $Pd(OAc)_2$ , un ligando adecuado, tal como  $dppf$ , en un disolvente adecuado, tal como dioxano, como se describe en *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 4, 1643-1645, y (ii) posterior descarboxilación de los intermedios de metilaril- o heteroaril-cianoacetato aislados por tratamiento con una sal adecuada, tal como  $LiCl$ , en una mezcla de disolventes adecuada, tal como  $DMSO/agua$ , a temperaturas alrededor de  $140^\circ C$ . Alternativamente, si no están disponibles en el mercado, los nitrilos de fórmula XXIX se pueden preparar de acuerdo con *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133, 6948-6951.
- 30
- 35

Los ciano alquenos de fórmula XXX (Esquema 6), en la que  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan heterociclilo, que está sin sustituir, mono- o di-sustituido, en la que los sustituyentes se

5 seleccionan independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y halógeno; cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con halógeno o alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), se pueden preparar por condensación de Knoevenagel de aril- o heteroaril-acetonitrilos de fórmula XXIX con aldehídos o cetonas de fórmula R<sup>11</sup>COR<sup>12</sup> por tratamiento con una base adecuada, tal como KOH o NaOMe, en un disolvente adecuado, tal como MeOH, a temperaturas entre 0 °C y 60 °C.

Las respectivas aminas de fórmula IIIc (Esquema 6) se pueden preparar por reducción de ciano alquenos de fórmula XXX usando un procedimiento de dos pasos: (i) hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como Pd/C, seguida por (ii) hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como Níquel de Raney, ambos pasos realizados en un disolvente adecuado, tal como amoníaco metanólico, a temperaturas alrededor de TA.

10 Alternativamente, las aminas de fórmula IIIc se pueden preparar por reducción de ciano alquenos de fórmula XXX en presencia de un reactivo reductor adecuado, tal como el complejo BH<sub>3</sub> THF, en un disolvente adecuado, tal como THF, a temperaturas alrededor de 60 °C.



**Esquema 6: Síntesis de intermedios de amina de fórmula III**

15 **PARTE EXPERIMENTAL**

**Abreviaturas** (como se usan en el presente documento y en la descripción anterior)

Ac	acetilo
anh.	anhidro
ac.	acuoso
20 ATP	adenosina-5'-trifosfato
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
tBu	<i>tert</i> -butilo
CC	cromatografía en columna
cDNA	ácido desoxirribonucleico complementario
25 SNC	sistema nervioso central
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
30 DMEM	medio Eagle modificado de Dulbecco
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DNA	ácido desoxirribonucleico
dppf	1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno
35 EDC.HCl	clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
equiv.	equivalente
Et	etilo
FCS	suero fetal bovino
FLIPR	lector de placas de imágenes fluorescentes
40 h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

	Hept	heptanos
	HOBT	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	HV	alto vacío
5	CL-EM	cromatografía líquida - espectrometría de masa
	M	molaridad
	Me	metilo
	min	minuto(s)
	EM	espectrometría de masa
10	NCS	N-clorosuccinimida
	RMN	resonancia magnética nuclear
	ON	durante toda la noche
	PBS	solución salina tamponada con fosfato
	PEPPSI™-IPr	dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio (II)
15	PG	grupo protector
	Ph	fenilo
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidin-fosfonio
	RNA	ácido ribonucleico
	TA	temperatura ambiente
	sat.	saturado
20	TBTU	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TMS	trimetilsililo
25	t <sub>R</sub>	tiempo de retención
	UV	ultravioleta
	Vis	visible

#### A. Procedimientos de caracterización usados

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

**CL-EM (I):** Thermo Finnigan MSQ Surveyor MS 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 corrida: 1,5 min; flujo: 4,5 ml/min; detección: UV/Vis + EM, t<sub>R</sub> se proporciona en min.

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 corrida: 1,5 min; flujo: 4,5 ml/min;

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 MS, bomba HPG-3000 y detector de disposición de fotodiodos. Eluyentes (condiciones básicas): A: H<sub>2</sub>O + NH<sub>4</sub>OH al 0,05 % + CH<sub>3</sub>CN al 2 %; B: CH<sub>3</sub>CN; gradiente: B al 5 % → B al 95 %; tiempo de corrida: 2,0 min; flujo: 1,8 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;  
 CL-EM (F): similar a E, excepto que el tiempo de corrida es de 1,1 min.  
 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 corrida: 2,0 min; flujo: 1,4 ml/min; detección: UV/Vis + EM, t<sub>R</sub> se proporciona en min.  
 CL-EM (G): 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 sintetiza en las tablas a continuación usando las siguientes explicaciones:

XBridge: columna Waters XBridge C18, 10 μm, 30 x 75 mm;  
 Atlantis: columna Waters Atlantis T3, 10 μm, 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: 30 % B → B al 95 % durante 4 min, después B al 95 % durante 2 min.

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 II		
<b>Gradiente normal</b>	Procedimiento VII	Procedimiento IV	Procedimiento I
<b>Gradiente polar</b>	Procedimiento VI	Procedimiento V	Procedimiento VIII
<b>Gradiente muy polar</b>	Procedimiento III		Procedimiento IX

5

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

XBridge: columna Waters XBridge C18 OBD™, 5 µm, 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 %.

Básico: eluyente: A = H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %, B = CH<sub>3</sub>CN con NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %.

10 Gradiente normal: B al 25 % durante 0,2 min, 25 % → B al 35 % durante 0,1 min, 35 % → B al 65 % durante 2,9 min, 65 % → B al 95 % durante 0,1 min y finalmente B al 95 % durante 1 min. Gradiente polar: B al 10 % durante 0,2 min, 10 % → B al 20 % durante 0,1 min, 20 % → B al 50 % durante 2,9 min, 50 % → B al 95 % durante 0,1 min y finalmente B al 95 % durante 1 min.

15 Gradiente muy polar: B al 5 % durante 0,3 min, 5 % → B al 35 % durante 2,9 min, 35 % → B al 95 % durante 0,1 min y finalmente B al 95 % durante 1 min.

	ácido	básico
<b>Gradiente normal</b>		Procedimiento 5
<b>Gradiente polar</b>	Procedimiento 2	Procedimiento 4
<b>Gradiente muy polar</b>	Procedimiento 1	Procedimiento 3

20 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 g	Procedimiento f
<b>DCM/MeOH</b>	Procedimiento i	Procedimiento d	Procedimiento a
<b>Hept/EtOAc/MeOH</b>	Procedimiento h		

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no limitan en absoluto su alcance.

### Preparación de precursores e intermedios

#### 25 A. Síntesis de ácidos carboxílicos

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

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

30 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.

CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,57 min; [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 227,30.

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

5 A una suspensión de 4-amino-2-clorobenzoato de metilo (55,8 mmol) en EtOH (558 ml) se le añadió yodo (58,6 mmol) y sulfato de plata (55,8 mmol). 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 desde el 59 hasta el 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 naranja.

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

15 Una solución de mezcla de 4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo y 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo del paso anterior (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 extinguió 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.

20 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).

25 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

30 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 evaporó. 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 amarillento.

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

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

35 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 parduzco.

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 I)

40 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 de ON a 45 °C. Se evaporó 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.

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

**A.2. Síntesis de ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico**A.2.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, a -60 °C, NCS (7,45 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió una solución de (metiltio)acetaldehído

5 dimetil acetal (7,45 mmol) en DCM anhídrido (5,8 ml) a  $-60^{\circ}\text{C}$ , y la mezcla se agitó dejando que la temperatura alcanzara  $-30^{\circ}\text{C}$ . Se añadió una solución de  $\text{Et}_3\text{N}$  (7,45 mmol) en DCM anhídrido (5 ml) a  $-30^{\circ}\text{C}$ , y la mezcla se agitó permitiendo que la temperatura alcanzara TA. Se concentró al vacío, se añadió  $\text{PhCl}$  (17,4 ml) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (20,5 mmol), y la mezcla se calentó hasta  $125^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 2 h. Los volátiles se evaporaron, y el residuo se tomó en  $\text{Et}_2\text{O}$  (28,7 ml) y se trató con una solución 4 M de  $\text{HCl}$  en dioxano (11 ml) durante 30 min. Se particionó entre  $\text{EtOAc}$  y una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , la fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-SIL™ de Biotage) usando Hept/ $\text{EtOAc}$  desde 9/1 hasta 65/35 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,93$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 381,71.

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

15 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  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$  (0,03 mmol) en dioxano (0,5 ml). La mezcla se agitó ON a  $65^{\circ}\text{C}$  en un vial cerrado herméticamente, se diluyó con  $\text{EtOAc}$  y se lavó con una solución saturada de sal de Rochelle y salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  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.

CL-EM (A):  $t_R = 0,86$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 270,11.

A.2.c. 4-Cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo

20 A una solución de 4-cloro-7-metil-3-(metiltio)-1H-indol-5-carboxilato de metilo (0,24 mmol) en  $\text{EtOH}$  (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 a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

CL-EM (A):  $t_R = 0,82$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 224,16.

A.2.d. Ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico (Saponificación II)

25 A una solución de 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo (0,11 mmol) en  $\text{MeOH}$  (0,4 ml), THF (0,4 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0,4 ml) se le añadió  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,44 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a  $60^{\circ}\text{C}$ . Se evaporó y se repartió entre  $\text{EtOAc}$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase acuosa se acidificó con una solución al 25 % de  $\text{HCl}$  y se extrajo 3 veces con  $\text{EtOAc}$ . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido de color rosa.

CL-EM (A):  $t_R = 0,69$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 209,98.

30 **A.3. Síntesis de ácido 4-cloro-2-metil-1H-indol-5-carboxílico**

A.3.a. 2-Cloro-4-hidrazinil-5-yodobenzoato de metilo

35 A una solución de 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo (6,42 mmol) en  $\text{HCl}$  37 % (4,40 ml) se le añadió, gota a gota a  $0^{\circ}\text{C}$ , una solución de nitrito de sodio (7,49 mmol) en agua (2,15 ml). La mezcla se agitó durante 15 min a  $0^{\circ}\text{C}$ , y se añadió una solución de dihidrato de cloruro de estaño (II) (16 mmol) en agua (1 ml) y  $\text{HCl}$  37 % (4,28 ml) gota a gota a  $0^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agitó durante 15 min y se extinguió con la adición consecutiva de agua, una solución al 10 % de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y una solución al 20 % de  $\text{NaOH}$ . Se extrajo 3 veces con DCM, 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/ $\text{EtOAc}$  desde 95/5 hasta 62/38 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color beis.

40 CL-EM (A):  $t_R = 0,73$  min;  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$ : 367,75.

A.3.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  $\text{HCl}$  en  $\text{EtOH}$  (1,8 ml) se le añadió 1-metiltio-2-propanona (1,38 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a  $65^{\circ}\text{C}$  y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto se purificó por CL-EM preparativa usando el procedimiento I.

45 CL-EM (A):  $t_R = 0,96$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 395,73.

A.3.c. 4-Cloro-2-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo

50 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):  $t_R = 0,83$  min;  $[M+H]^+$ : 224,10.

A.3.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.

5 CL-EM (A):  $t_R = 0,69$  min;  $[M+H]^+$ : 210,04.

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

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

10 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  $KMnO_4$  (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  $KMnO_4$  (12,7 mmol) y se sometió a reflujo durante 7 h. La mezcla se filtró, el filtrado se alcalinizó 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  $MgSO_4$  y se concentraron al vacío para dar el ácido en bruto en forma de sólido de color naranja.

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

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

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

20 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 extinguió 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  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 8,48 (s, 2 H), 3,99 (s, 3 H).

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

25 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 extinguió con agua. Se alcalinizó 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  $MgSO_4$  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.

30

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

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

35 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.4.e. 4-Amino-2,6-dicloro-3-((trimetilsilil)etil)benzoato de metilo

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etil)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.

40

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

A.4.f. 4-Amino-2,6-dicloro-3-etinilbenzoato de metilo

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

45

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

A.4.g. 4,6-Dicloro-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-2,6-dicloro-3-etinilbenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etinilbenzoato de metilo.

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

- 5 RMN  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$ : 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).

A.4.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.

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

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

**A.5. Síntesis de ácido 4-cloro-7-isobutil-1H-indol-5-carboxílico**A.5.a. 4-Amino-2-cloro-5-isobutilbenzoato de metilo

- 15 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,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (11,8 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (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 extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  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 1/0 hasta 0/1 para dar el compuesto del título en forma de aceite amarillo.

- 20 CL-EM (A):  $t_R = 0,90$  min;  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$ : 283,06.

A.5.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.

- 25 CL-EM (A):  $t_R = 0,97$  min;  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$ : 408,77.

A.5.c. 4-Amino-2-cloro-5-isobutil-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-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.

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

A.5.d. 4-Amino-2-cloro-3-etinil-5-isobutilbenzoato 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-isobutil-3-((trimetilsilil)etinil) benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etinil)benzoato de metilo.

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

A.5.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-etinil-5-isobutilbenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etinilbenzoato de metilo.

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

- 40 A.5.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.

CL-EM (A):  $t_R = 0,82$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 252,06.



**A.6. Síntesis de ácido 4-cloro-7-(3-metoxipropil)-1H-indol-5-carboxílico**A.6.a. 4-Amino-2-cloro-5-(3-metoxiprop-1-in-1-il)benzoato de metilo

5 A una mezcla de 4-amino-2-cloro-5-yodobenzoato de metilo (3,51 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,18 mmol) y CuI (0,18 mmol) se le añadió secuencialmente, en argón, THF (12 ml), Et<sub>3</sub>N (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.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,82 min, [M+H]<sup>+</sup>: 253,99.

A.6.b. 4-Amino-2-cloro-5-(3-metoxipropil)benzoato de metilo

10 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<sub>2</sub> (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 de color amarillo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,80 min, [M+H]<sup>+</sup>: 257,90.

15 A.6.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<sub>R</sub> = 0,90 min; [M+H]<sup>+</sup>: 383,91.

20 A.6.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<sub>R</sub> = 1,00 min; [M+H]<sup>+</sup>: 353,85.

25 A.6.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<sub>R</sub> = 0,85 min; [M+H]<sup>+</sup>: 281,83.

30 A.6.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<sub>R</sub> = 0,86 min; [M+H]<sup>+</sup>: 282,07.

35 A.6.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<sub>R</sub> = 0,72 min, [M+H]<sup>+</sup>: 268,07.

40 **A.7. Síntesis de ácido 4-metil-1H-indol-5-carboxílico**A.7.a. 4-Metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo

45 Se colocó 4-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo (0,48 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,91 mmol) y PEPPSI™-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 a través de 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™ de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 96/4 hasta 50/50 para dar el

compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

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

A.7.b. Ácido 4-metil-1H-indol-5-carboxílico

- 5 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.

**A.8. Síntesis de ácido 4-etil-1H-indol-5-carboxílico**

- 10 A.8.a. 4-Vinil-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.8.b. 4-Etil-1H-indol-5-carboxilato de metilo

- 15 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.8.c. Ácido 4-etil-1H-indol-5-carboxílico

- 20 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.

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

**A.9. Síntesis de ácido 4-cloro-7-acetil-1H-indol-5-carboxílico**

A.9.a. 4-Amino-2-cloro-3,5-diyodobenzoato de metilo

- 25 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.

30 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.9.b. 4-Amino-2-cloro-3-yodo-5-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo

- 35 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 extinguió con una solución acuosa al 10 % de  $NH_4Cl$  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 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 naranja claro.

40 CL-EM (A):  $t_R = 1,05$  min;  $[M+H]^+$ : 408,02.

A.9.c. 5-Acetil-4-amino-2-cloro-3-yodobenzoato de metilo

- 45 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 alcalinizó 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  $MgSO_4$  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.

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

RMN  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$ : 8,37 (s, 1 H), 8,00 (s a, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H)

5 A.9.d. 5-Acetil-4-amino-2-cloro-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 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):  $t_R = 1,03$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 324,25.

10 A.9.e. 5-Acetil-4-amino-2-cloro-3-etinilbenzoato de metilo

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

CL-EM (A):  $t_R = 0,84$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 251,99.

15 A.9.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-etinilbenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etinilbenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,83$  min. RMN  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$ : 11,96 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,56 (dd,  $J_1 = J_2 = 2,9$  Hz, 1 H), 6,74 (dd,  $J_1 = 2,1$  Hz,  $J_2 = 3,2$  Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H).

20 A.9.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):  $t_R = 0,69$  min.

25 RMN  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$ : 13,25 (s, 1 H), 11,91 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,54 (dd,  $J_1 = J_2 = 2,9$  Hz, 1 H), 6,72 (dd,  $J_1 = 2,1$  Hz,  $J_2 = 3,1$  Hz, 1 H), 2,72 (s, 3 H).

**A.10. Síntesis de ácido 7-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-5-carboxílico**

A.10.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.

30 CL-EM (A):  $t_R = 0,77$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 220,04.

A.10.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 sólo se aisló el regioisómero 5-yodo.

35 CL-EM (A):  $t_R = 0,88$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 345,7.

A.10.c. 4-Amino-5-metil-2-(trifluorometil)benzoato de metilo

40 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) $\text{Cl}_2$ .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  $\text{MgSO}_4$ , 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 pardo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,81$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 234,01.

A.10.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.10.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 a 70 °C.

CL-EM (A):  $t_R = 1,02$  min;  $[M+H]^+$ : 330,09.

A.10.f. 4-Amino-3-etnil-5-metil-2-(trifluorometil)benzoato de metilo

15 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.

A.10.g. 7-Metil-4-(trifluorometil)-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-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.

RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 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).

25 A.10.h. Ácido 7-metil-4-(trifluorometil)-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-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.

30 RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 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.11. Síntesis de ácido 4,7-dimetil-1H-indol-5-carboxílico**A.11.a. 4-Amino-2,5-dimetilbenzonitrilo

35 Se colocó 4-bromo-2,5-dimetilanilina (5 mmol), cianuro de cinc (6 mmol) y  $Pd(PPh_3)_4$  (0,1 mmol) en un recipiente a presión y se añadió DMF anhidra (3 ml). El tubo se cerró herméticamente en argón y se calentó a 110 °C. Después de 35 h, se extinguió con una solución acuosa al 10 % de  $Na_2CO_3$  y se extrajo 3 veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de  $NaHCO_3$ , se secó sobre  $MgSO_4$  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 compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

40 CL-EM (A):  $t_R = 0,72$  min,  $[M+H]^+$ : 147,16.

A.11.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.

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

A.11.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.

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

A.11.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.

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

A.11.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.

15 RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 11,64 (s, 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.11.f. Ácido 4,7-dimetil-1H-indol-5-carboxílico

20 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 particionó 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.12. Síntesis de ácido 4-cloro-7-etil-1H-indol-5-carboxílico**A.12.a. 4-Amino-2-cloro-5-etnil-3-yodobenzoato de metilo

25 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.

RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 7,76 (s, 1 H), 6,17 (s, 2 H), 4,65 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H).

30 A.12.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 dióxido de platino (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 en forma de sólido de color amarillo claro.

35 CL-EM (A):  $t_R = 0,90$  min,  $[M+H]^+$ : 339,83.

A.12.c. 4-Amino-2-cloro-5-etil-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo

40 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.12.d. 4-Amino-2-cloro-5-etil-3-etnilbenzoato de metilo

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

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

A.12.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.

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

A.12.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-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-etil-1H-indol-5-carboxilato de metilo.

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

**A.13. Síntesis de ácido 7-cloro-4-metil-1H-indol-5-carboxílico**

A.13.a. 4-Acetamido-5-cloro-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo

15 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,  $Et_3N$  (22,6 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (22,6 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a TA, se extinguió con una solución saturada de  $NaHCO_3$  y se extrajo con DCM. 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 (SNAP KP-Sil™ 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  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 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).

A.13.b. 4-Acetamido-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo

25 Una suspensión de 4-acetamido-5-cloro-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (2,61 mmol),  $K_3PO_4$  (5,23 mmol), ácido metilborónico (5,23 mmol) y  $Pd(dppf)Cl_2.DCM$  (0,26 mmol) en THF (26 ml) se agitó en argón durante 2 h a 65 °C. La mezcla de reacción se extinguió con una solución saturada de  $NaHCO_3$  y se extrajo 3 veces 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 CC (SNAP KP-Sil™ de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 100/0 hasta 60/40 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

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

A.13.c. 4-Amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo

30 A una solución de 4-acetamido-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (2,25 mmol) en MeOH (14 ml) se le añadió  $K_2CO_3$  (2,48 mmol). La suspensión se agitó durante 3 días a TA, el MeOH se evaporó, 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  $MgSO_4$  y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-Sil™ de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 100/0 hasta 80/20 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

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

A.13.d. 4-Amino-5-cloro-3-yodo-2-metilbenzoato de metilo

40 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.

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

RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 7,76 (s, 1 H), 6,02 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H).

A.13.e. 4-Amino-5-cloro-2-metil-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo

45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)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.

CL-EM (A):  $t_R = 1,06$  min; [M+H]<sup>+</sup>: 296,14.

A.13.f. 4-Amino-5-cloro-3-etinil-2-metilbenzoato de metilo

5 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]<sup>+</sup>: 224,03.

A.13.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.

10 CL-EM (A):  $t_R = 0,86$  min, [M+H]<sup>+</sup>: 223,46.

A.13.h. Ácido 7-cloro-4-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 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.

15 RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 12,62 (s, 1 H), 11,77 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,49 (dd, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 2,8 Hz, 1 H), 6,78 (dd, J<sub>1</sub> = 2,0 Hz, J<sub>2</sub> = 3,0 Hz, 1 H), 2,75 (s, 3 H).

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

A.14.a. 5-Metoxi-2-metil-4-nitrobenzonitrilo

20 A una solución de CuCN (25,2 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (32 ml) se le añadió nitrito de *terc*-butilo (19,8 mmol) a TA, seguido por una suspensión de 5-metoxi-2-metil-4-nitroanilina (11 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a 85 °C, después de ON a TA, se extinguió con una solución al 10 % de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 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 (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 naranja.

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

RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 8,00 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H).

A.14.b. Ácido 5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzoico

30 A una suspensión de 5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzonitrilo (1,92 mmol) en 2-propanol (4,3 ml) y agua (4,3 ml) se le añadió KOH (9,6 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 70 °C, se diluyó 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 disolvió en agua (1 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2,9 ml), y la mezcla se calentó hasta 80 °C. Se añadió nitrito de sodio (3,46 mmol) gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min a 80 °C. Se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto en forma de sólido de color naranja.

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

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

A.14.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.

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

RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 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.14.d. 4-Amino-5-metoxi-2-metilbenzoato de metilo

45 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<sub>3</sub>. 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 usando DCM/MeOH desde 100/0 hasta 99/1 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo claro.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,71 min; [M+H]<sup>+</sup>: 196,15.

5 A.14.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<sub>R</sub> = 0,87 min, [M+H]<sup>+</sup>: 321,73.

10 A.14.f. 4-Amino-5-metoxi-2-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-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<sub>R</sub> = 1,01 min; [M+H]<sup>+</sup>: 292,21.

15 A.14.g. 4-Amino-3-etnil-5-metoxi-2-metilbenzoato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo, con 4-amino-5-metoxi-2-metil-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> = 0,83 min; [M+H]<sup>+</sup>: 220,13.

20 A.14.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-etnil-5-metoxi-2-metilbenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,81 min; [M+H]<sup>+</sup>: 220,07.

A.14.i. Ácido 7-metoxi-4-metil-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 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<sub>R</sub> = 0,67 min; [M+H]<sup>+</sup>: 206,15.

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

A.15.a. 4-Amino-2-cloro-5-metoxibenzonitrilo

30 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<sub>R</sub> = 0,76 min, [M+H]<sup>+</sup>: 183,19.

A.15.b. 4-Amino-2-cloro-3-yodo-5-metoxibenzonitrilo

35 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<sub>R</sub> = 0,86 min.

RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 7,33 (s, 1 H), 6,11 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H).

40 A.15.c. 4-Amino-2-cloro-5-metoxi-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-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<sub>R</sub> = 1,00 min; [M+H]<sup>+</sup>: 279,04.



A.15.d. 4-Amino-2-cloro-3-etinil-5-metoxibenzoitrilo

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)benzoitrilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etinil)benzoato de metilo.

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

A.15.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-metoxibenzoitrilo 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.

10 RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 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).

A.15.f. 4-Cloro-7-hidroxi-1H-indol-5-carbonitrilo

15 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  $BBr_3$  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 después durante 4 h 30 a  $55$  °C. Se extinguió con MeOH (40 ml) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (SNAP KP-Sil<sup>TM</sup> de Biotage) usando EtOAc/MeOH desde 100/0 hasta 90/10 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color parduzco.

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

RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 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.15.g. 4-Cloro-7-etoxi-1H-indol-5-carbonitrilo

20 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,  $K_2CO_3$  (1,58 mmol) y bromuro de etilo (1,44 mmol). La mezcla se agitó ON a TA, se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica 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 Hept/EtOAc desde 100/0 hasta 50/50 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

25 CL-EM (A):  $t_R = 0,88$  min.  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 262,10.

A.15.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):  $t_R = 0,73$  min.  $[M+H]^+$ : 240,05.

30 **A.16. Síntesis de ácido 4-cloro-7-propil-1H-indol-5-carboxílico**A.16.a. 4-Amino-2-cloro-5-propilbenzoato de metilo

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):  $t_R = 0,86$  min.  $[M+H]^+$ : 228,15.

35 A.16.b. 4-Amino-2-cloro-3-yodo-5-propilbenzoato 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-propilbenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-clorobenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,94$  min;  $[M+H]^+$ : 353,66.

40 A.16.c. 4-Amino-2-cloro-5-propil-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-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):  $t_R = 1,05$  min;  $[M+H]^+$ : 324,10.

A.16.d. 4-Amino-2-cloro-3-etinil-5-propilbenzoato 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-propil-3-((trimetilsilil)etinil) benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etinil)benzoato de metilo.

5 CL-EM (A):  $t_R = 0,90$  min;  $[M+H]^+$ : 252,25.

A.16.e. 4-Cloro-7-propil-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-propilbenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etinilbenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,91$  min;  $[M+H]^+$ : 252,21.

10 A.16.f. Ácido 4-cloro-7-propil-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-propil-1H-indol-5-carboxilato de metilo reemplazando el 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,78$  min.  $[M+H]^+$ : 238,19.

**A.17. Síntesis de ácido 7-(2-(*terc*-butoxi)etoxi)-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico**15 A.17.a. 7-(2-(*terc*-Butoxi)etoxi)-4-cloro-1H-indol-5-carbonitrilo

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):  $t_R = 0,94$  min.  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 334,12.

20 A.17.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-(*terc*-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.

25 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).

**A.18. Síntesis de ácido 4-cloro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico**A.18.a. 1-Cloro-4-metoxi-2-metil-5-nitrobenzono

30 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 extinguió 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. 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  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$ : 8,01 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H).

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

40 A una suspensión de 1-cloro-4-metoxi-2-metil-5-nitrobenzono (4,32 mmol) en  $H_2O$  (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 extinguió con una solución al 40 % de  $NaHSO_3$ , 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  $MgSO_4$  y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo claro.

CL-EM (A):  $t_R = 0,69$  min.

CL-EM (D\*):  $t_R = 0,26$  min,  $[M-H]^-$ : 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.

5 CL-EM (A):  $t_R = 0,59$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 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):  $t_R = 0,75$  min;  $[M+H]^+$ : 216,14.

10 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):  $t_R = 0,85$  min;  $[M+H]^+$ : 341,67.

15 A.18.f. 4-Amino-2-cloro-5-metoxi-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-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):  $t_R = 0,99$  min;  $[M+H]^+$ : 311,94.

20 A.18.g. 4-Amino-2-cloro-3-etnil-5-metoxibenzoato 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-metoxi-3-((trimetilsilil)etnil)-benzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,81$  min;  $[M+H]^+$ : 240,02.

25 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-etnil-5-metoxibenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,82$  min;  $[M+H]^+$ : 239,95.

A.18.i. Ácido 4-cloro-7-metoxi-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 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):  $t_R = 0,68$  min,  $[M+H]^+$ : 226,08.

**A.19. Síntesis de ácido 4,7-difluoro-1H-indol-5-carboxílico**A.19.a. 2,5-Difluoro-4-nitrobenzoato de metilo

35 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.

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.19.b. 4-Amino-2,5-difluorobenzoato de metilo

40 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.

A.19.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.

5 CL-EM (A):  $t_R = 0,81$  min.

RMN  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$ : 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.19.d. 4-Amino-2,5-difluoro-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-2,5-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.

CL-EM (A):  $t_R = 0,98$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 284,22.

A.19.e. 4-Amino-3-etnil-2,5-difluorobenzoato de metilo

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo, con 4-amino-2,5-difluoro-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.

RMN  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$ : 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.19.f. 4,7-Difluoro-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-3-etnil-2,5-difluorobenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,79$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 212,21.

A.19.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.

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

RMN  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$ : 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.20. Síntesis de ácido 4-fluoro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico**A.20.a. Ácido 2-fluoro-5-metoxi-4-nitrobenzoico

30 A una suspensión de ácido 2,5-difluoro-4-nitrobenzoico (2,46 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (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  $\text{MgSO}_4$  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.

35 RMN  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$ : 13,96 (s, 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).

A.20.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.

40 CL-EM (A):  $t_R = 0,81$  min. RMN  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$ : 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).

A.20.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.20.d. 4-Amino-2-fluoro-3-yodo-5-metoxibenzoato 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-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.20.e. 4-Amino-2-fluoro-5-metoxi-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-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.20.f. 4-Amino-3-etnil-2-fluoro-5-metoxibenzoato 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-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.20.g. 4-Fluoro-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-3-etnil-2-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo reemplazando el 4-amino-2-cloro-3-etnilbenzoato de metilo.

20 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).

A.20.h Ácido 4-fluoro-7-metoxi-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-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.

B. Síntesis de aminas

**B.1. Síntesis de 2-alkil/(hetero)aril-2-aminoetanamina**

B.1.a. Reacción de Strecker (procedimiento general I)

30 A una suspensión del correspondiente aldehído (24,6 mmol) en  $Et_2O$  anhídrido (8 ml) se le añadió lentamente, a TA,  $TMSCN$  (27 mmol) seguido por  $ZnI_2$  (1,23 mmol). La mezcla se enfrió hasta  $0^\circ C$ , y se añadió una solución de la correspondiente amina (24,6 mmol) en  $MeOH$  anhídrido (20 ml) gota a gota (cuando la amina era una sal de  $HCl$ , se añadió además 24,6 mmol de TEA). La mezcla se calentó a  $70^\circ C$  durante 1 a 6 h, después se enfrió hasta TA. Se extinguió con una solución acuosa al 10 % de  $Na_2CO_3$  y se extrajo 3 veces con  $EtOAc$ . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (KP-NHTM de Biotage) para aislar el  $\alpha$ -amino-nitrilo deseado (véase la tabla a continuación).

35

Nombre	CL-EM		
	tipo	t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
2-morfolin-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)acetoni-trilo	B	0,65	[M+MeCN+H] <sup>+</sup> : 313,99
2-(6-cloropiridin-3-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)acetoni-trilo	B	0,76	272,25
2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-morfolinoacetoni-trilo	B	0,39	219,41
2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetoni-trilo	B	0,59	253,05
2-(6-metilpiridin-3-il)-2-morfolinoacetoni-trilo	B	0,29	218,11
2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)acetoni-trilo	B	0,80	[M+MeCN+H] <sup>+</sup> : 347,93
2-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-2-morfolinoacetoni-trilo	B	0,55	245,06
2-morfolin-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acetoni-trilo	B	0,68	272,01
2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-morfolinoacetoni-trilo	B	0,57	234,33
2-(dimetilamino)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetoni-trilo	B	0,39	177,46
2-(azetidín-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetoni-trilo	B	0,35	189,47
2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetoni-trilo	B	0,44	203,46
2-(dietilamino)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetoni-trilo	B	0,58	205,14
2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(piperidin-1-il)acetoni-trilo	B	0,59	217,11
2-(4-fluorofenil)-2-morfolinoacetoni-trilo	B	0,70	221,06
2-(3,5-difluorofenil)-2-morfolinoacetoni-trilo	B	0,74	239,05
2-(6-cloropiridin-3-il)-2-morfolinoacetoni-trilo	A	0,70	238,26
2-morfolin-2-(pirimidin-5-il)acetoni-trilo	E	0,30	205,3
2-(piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)acetoni-trilo	E	0,72	203,26
2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-morfolinoacetoni-trilo	E	0,35	207,27
2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)acetoni-trilo	F	0,56	205,3
2-(piperidin-1-il)-2-(2,4,6-trifluorofenil)acetoni-trilo	F	0,89	255,16
2-(2,4-difluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetoni-trilo	F	0,91	237,23
2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(piperidin-1-il)acetoni-trilo	F	0,74	220,26
2-morfolin-2-(2,4,6-trifluorofenil)acetoni-trilo	F	0,66	257,12

(continuación)

Nombre	CL-EM		
	tipo	t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
2-(2,4-difluorofenil)-2-morfolinoacetoni-trilo	F	0,68	239,21
2-(2-fluorofenil)-2-morfolinoacetoni-trilo	F	0,64	221,26
2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-morfolinoacetoni-trilo	F	0,48	222,26
2-(3-fluorofenil)-2-morfolinoacetoni-trilo	F	0,68	221,25
2-(4-clorofenil)-2-morfolinoacetoni-trilo	A	0,83	237,08
2-(2,4-diclorofenil)-2-morfolinoacetoni-trilo	A	0,89	270,98
2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-morfolinoacetoni-trilo	A	0,84	255,02
2-(2,6-dimetilmorfolino)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetoni-trilo	A	0,66	247,32
2-(3-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetoni-trilo	F	0,93	219,28
2-(piperidin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetoni-trilo	F	1,02	269,14
2-(3,4-difluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetoni-trilo	F	0,96	237,22
2-(6-cloropiridin-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetoni-trilo	F	0,82	236,21
2-morfolin-2-(p-tolil)acetoni-trilo	F	0,74	217,28
2-morfolin-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetoni-trilo	F	0,84	287,08
2-morfolin-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetoni-trilo	F	0,81	271,1
2-(3,4-difluorofenil)-2-morfolinoacetoni-trilo	F	0,72	239,2
2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-morfolinoacetoni-trilo	E	0,63	222,25
2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)acetoni-trilo	E	1,07	220,28
2-(piperidin-1-il)-2-(p-tolil)acetoni-trilo	F	0,98	215,29
2-(6-cloropiridin-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetoni-trilo	F	0,82	236,21
2-(4-fenoxifenil)-2-(piperidin-1-il)acetoni-trilo	F	1,09	293,16
2-morfolin-2-(4-fenoxifenil)acetoni-trilo	F	0,89	295,13
2-(4-metoxifenil)-2-morfolinoacetoni-trilo	F	0,67	233,24
2-(5-metilpirazin-2-il)-2-(piperidin-1-il)acetoni-trilo	F	0,64	217,3
2-(isotiazol-5-il)-2-(piperidin-1-il)acetoni-trilo	F	0,76	208,2
2-(piperidin-1-il)-2-(tiazol-5-il)acetoni-trilo	F	0,66	208,22
2-(5-metilpirazin-2-il)-2-morfolinoacetoni-trilo	F	0,39	219,26
2-morfolin-2-(tiazol-5-il)acetoni-trilo	F	0,39	210,2
2-(2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetoni-trilo	A	0,54	231,16

(continuación)

Nombre	CL-EM		
	tipo	t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
2-(piperidin-1-il)-2-(piridazin-3-il)acetonitrilo	E	0,65	203,27
2-(2-hidroxipiridin-4-il)-2-(piperidin-1-il)acetonitrilo	E	0,64	218,25
1-(ciano(2-metilpirimidin-5-il)metil)piperidin-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	E	1,09	317,23
2-(4-metilpiperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo	E	0,95	231,27
2-(2-metilpiperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo	E	0,93	231,26
2-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo	E	0,64	235,24
2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo	E	0,75	253,16
2-(azepan-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo	F	0,71	231,26
2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(1,4-oxazepan-4-il)acetonitrilo	E	0,50	233,24
2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo	E	0,66	239,19
2-(ciclopentilamino)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo	E	0,71	217,28
2-((ciclopentilmetil)amino)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo	E	0,90	231,28
2-(isobutilamino)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo	E	0,72	205,29
2-(isobutil(metil)amino)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo	E	0,97	219,29
2-(bencil(metil)amino)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo	E	0,99	253,17
4-(ciano(2-metilpirimidin-5-il)metil)piperacina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	F	0,68	318,2
2-morfolin-2-(piridazin-3-il)acetonitrilo	E	0,24	205,24
2-morfolin-2-(2-hidroxipiridin-4-il)acetonitrilo	E	0,25	220,23
2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo	F	0,28	267,09
2-(6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptan-3-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo	A	0,56	231,13

## B.1.b. Hidrogenación de nitrilo (procedimiento general II)

A una solución del  $\alpha$ -amino-nitrilo (4,38 mmol) del paso anterior en una solución 7 M de NH<sub>3</sub> en MeOH (32 ml) se le añadió a 0 °C una solución al 4 % de tiofeno en diisopropiléter (0,16 ml) y níquel de Raney Actimet M. La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 30 h. Se filtró sobre Celite, se lavó con

5



ES 2 618 056 T3

MeOH y se concentró al vacío. La amina se transformó opcionalmente a su sal de HCl por disolución en Et<sub>2</sub>O (8,8 ml), adición de una solución 4 M de HCl en dioxano (4,4 ml) a 0 °C y filtración del sólido formado.

Nombre	CL-EM		
	tipo	t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
2-morfolin-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina	B	0,40	277,09
2-(6-cloropiridin-3-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etanamina	B	0,50	276,30
2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-morfolinoetanamina	B	0,21	223,10
2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina	B	0,40	257,07
2-(6-metilpiridin-3-il)-2-morfolinoetanamina	B	0,12	222,12
2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina	B	0,55	311,39
2-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-2-morfolinoetanamina	B	0,34	249,10
2-morfolin-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanamina	B	0,41	276,10
2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-morfolinoetanamina	B	0,28	238,09
N1,N1-dimetil-1-(2-metilpirimidin-5-il)etan-1,2-diamina	B	0,10	181,20
2-(azetidín-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina	B	0,10	193,18
2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(pirrolidin-1-il)etanamina	B	0,13	207,15
N1,N1-dietil-1-(2-metilpirimidin-5-il)etan-1,2-diamina	B	0,15	209,19
2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(piperidin-1-il)etanamina	B	0,19	221,19
2-(4-fluorofenil)-2-morfolinoetanamina	B	0,31	225,12
2-(3,5-difluorofenil)-2-morfolinoetanamina	B	0,41	242,98
2-(6-cloropiridin-3-il)-2-morfolinoetanamina	A	0,43	242,11
2-(piridin-3-il)-2-morfolinoetanamina (producto secundario de la hidrogenación de 2-(6-cloropiridin-3-il)-2-morfolinoacetónitrilo)	A	0,17	208,48
2-morfolin-2-(pirimidin-5-il)etanamina	F	0,16	209,3
2-(piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)etanamina	F	0,41	207,3
2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-morfolinoetanamina	F	0,19	211,28
2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)etanamina	F	0,53	209,32
2-(piperidin-1-il)-2-(2,4,6-trifluorofenil)etanamina	F	0,79	259,16
2-(2,4-difluorofenil)-2-(piperidin-1-il)etanamina	F	0,78	241,25
2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(piperidin-1-il)etanamina	F	0,55	224,3
2-morfolin-2-(2,4,6-trifluorofenil)etanamina	F	0,56	261,13
2-(2,4-difluorofenil)-2-morfolinoetanamina	F	0,53	243,23
2-(2-fluorofenil)-2-morfolinoetanamina	F	0,49	225,27
2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-morfolinoetanamina	F	0,35	226,27

(continuación)

Nombre	CL-EM		
	tipo	t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
2-(3-fluorofenil)-2-morfolinoetanamina	F	0,50	225,27
2-(4-clorofenil)-2-morfolinoetanamina	A	0,46	241,23
2-(2,4-diclorofenil)-2-morfolinoetanamina	A	0,57	275,33
2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-morfolinoetanamina	A	0,54	259,29
2-(2,6-dimetilmorfolino)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina	A	0,41	251,36
2-(3-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)etanamina	F	0,78	223,3
2-(piperidin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina	F	0,91	273,2
2-(3,4-difluorofenil)-2-(piperidin-1-il)etanamina	F	0,87	241,24
2-(6-cloropiridin-3-il)-2-(piperidin-1-il)etanamina	F	0,63	240,21
2-(piridin-3-il)-2-(piperidin-1-il)etanamina (producto secundario de la hidrogenación de 2-(6-cloropiridin-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetonitrilo)	F	0,54	206,3
2-morfolin-2-(p-tolil)etanamina	F	0,58	221,31
2-morfolin-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina	F	0,70	291,12
2-morfolin-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina	F	0,67	275,11
2-(3,4-difluorofenil)-2-morfolinoetanamina	F	0,58	243,22
2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-morfolinoetanamina	F	0,38	226,3
2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)etanamina	F	0,58	224,3
2-(piperidin-1-il)-2-(p-tolil)etanamina	F	0,93	219,33
2-(6-cloropiridin-3-il)-2-(piperidin-1-il)etanamina	F	0,62	240,21
2-(4-fenoxifenil)-2-(piperidin-1-il)etanamina	F	1,05	297,19
2-morfolin-2-(4-fenoxifenil)etanamina	F	0,76	299,17
2-(4-metoxifenil)-2-morfolinoetanamina	F	0,50	237,27
2-(5-metilpirazin-2-il)-2-(piperidin-1-il)etanamina	F	0,52	221,33
2-(isotiazol-5-il)-2-(piperidin-1-il)etanamina	F	0,54	212,29
2-(piperidin-1-il)-2-(tiazol-5-il)etanamina	F	0,50	212,26
2-(5-metilpirazin-2-il)-2-morfolinoetanamina	F	0,27	223,3
2-morfolin-2-(tiazol-5-il)etanamina	F	0,23	214,25
2-(2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina	A	0,27	235,17
2-(piperidin-1-il)-2-(piridazin-3-il)etanamina	F	0,43	207,3
4-(2-amino-1-(piperidin-1-il)etil)piridin-2-ol	F	0,37	222,26
1-(2-amino-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)piperidin-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	F	0,62	321,25
2-(4-metilpiperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina	F	0,53	235,28

(continuación)

Nombre	CL-EM		
	tipo	t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
2-(2-metilpiperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina	F	0,52	235,28
2-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina	F	0,38	239,23
2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina	F	0,44	257,17
2-(azepan-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina	F	0,56	235,28
2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(1,4-oxazepan-4-il)etanamina	F	0,31	237,25
2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina	F	0,38	243,2
N1-ciclopentil-1-(2-metilpirimidin-5-il)etan-1,2-diamina	F	0,44	221,29
N1-(ciclopentilmetil)-1-(2-metilpirimidin-5-il)etan-1,2-diamina	F	0,54	235,3
N1-isobutil-1-(2-metilpirimidin-5-il)etan-1,2-diamina	F	0,44	209,3
N1-isobutil-N1-metil-1-(2-metilpirimidin-5-il)etan-1,2-diamina	F	0,57	223,3
N1-bencil-N1-metil-1-(2-metilpirimidin-5-il)etan-1,2-diamina	F	0,61	257,18
4-(2-amino-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)piperacin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	F	0,54	322,25
2-morfolin-2-(piridazin-3-il)etanamina	F	0,17	209,3
4-(2-amino-1-morfolinoetil)piridin-2-ol	F	0,12	224,3
4-(2-amino-1-(2-metilpirimidin-5-il)etil)tiomorfolina 1,1-dióxido	F	0,15	271,1
2-(6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptan-3-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina	A	0,33	235,22

## B.2. Síntesis de 2-alkuil/cicloalquil-2-heteroaril-etanamina

### B.2.a. Síntesis de 4-(2-amino-1-(piridin-3-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

#### B.2.a.1. 4-((6-Cloropiridin-3-il)(ciano)metilen)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 A una solución de 2-(6-cloro-3-piridinil)acetonitrilo (6,52 mmol) en MeOH (26 ml) se le añadió una solución al 30 % de NaOMe en MeOH (13 mmol), seguida por 1-Boc-4-piperidona (6,52 mmol). La mezcla se calentó hasta 70 °C durante 5 h, se vertió en H<sub>2</sub>O fría 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 (KP-Sil™ de Biotage) usando Hept/EtOAc desde 1/0 hasta 7/3 para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro.

10 CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,85 min; [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 375,32.

#### B.2.a.2. 4-(2-Amino-1-(piridin-3-il)etiliden)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del procedimiento general II (hidrogenación de nitrilo), con 4-((6-cloropiridin-3-il)(ciano)metilen)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo reemplazando el α-amino-nitrilo. El producto en bruto se purificó por el procedimiento I de CL-EM preparativa para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

15

CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,43 min; [M+ H]<sup>+</sup>: 304,11.

#### B.2.a.3. 4-(2-Amino-1-(piridin-3-il)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 20 A una solución de 4-(2-amino-1-(piridin-3-il)etiliden)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,27 mmol) en una solución 7 M de NH<sub>3</sub> en MeOH (20 ml) se le añadió paladio 10 % sobre carbón activado (135 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h 30 min, se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de espuma blanca.

CL-EM (B):  $t_R = 0,42$  min;  $[M+H]^+$ : 306,31.

B.2.b. Síntesis de 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina

B.2.b.1. 2-(2-Metilpirimidin-5-il)acetonitrilo

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con JACS, 2011, 133, 6948-6951

- 5 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 roció 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 pardo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,43$  min;  $[M+H]^+$ : 134,10.

B.2.b.2. 2-(Dihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo

- 15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-((6-cloropiridin-3-il)(ciano)metilen)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, con 2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo reemplazando el 2-(6-cloro-3-piridinil)acetonitrilo y tetrahidro-4H-piran-4-ona reemplazando la 1-Boc-4-piperidona, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 50 °C.

CL-EM (A):  $t_R = 0,61$  min;  $[M+H]^+$ : 216,09.

B.2.b.3. 2-(2-Metilpirimidin-5-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina

- 20 A una solución de 2-(dihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetonitrilo (0,22 mmol) en una solución 7 M de NH<sub>3</sub> en MeOH (3 ml) se le añadió paladio 10 % sobre carbón activado (24 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 24 h. Se filtró a través de Celite, y el filtrado se trató con níquel de Raney Actimet M (25 mg) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 h. Se filtró a través de Celite, se lavó con DCM/MeOH 8/2 y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite de color naranja.

CL-EM (A):  $t_R = 0,38$  min;  $[M+H]^+$ : 222,14.

B.2.c. Síntesis de 2-(6-cloropiridin-3-il)-2-ciclohexiletanamina

B.2.c.1. 2-(6-Cloropiridin-3-il)-2-ciclohexilidenacetonitrilo

- 30 A una solución de KOH (1,32 mmol) en MeOH (1,5 ml) se le añadió, a 0 °C, 2-(6-cloro-3-piridinil)acetonitrilo (1,32 mmol), seguido por ciclohexanona (1,32 mmol). La mezcla se agitó ON permitiendo que la temperatura alcanzara TA. Se extinguió con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con agua 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 producto en bruto en forma de aceite de color naranja.

CL-EM (A):  $t_R = 0,90$  min;  $[M+H]^+$ : 233,15.

35 B.2.c.2. 2-(6-Cloropiridin-3-il)-2-ciclohexiletanamina

- 40 A una solución de 2-(6-cloropiridin-3-il)-2-ciclohexilidenacetonitrilo (1,28 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución 1 M de BH<sub>3</sub> en THF (3,83 mmol). La mezcla se calentó durante 3 h a 60 °C y se extinguió a 0 °C con MeOH, seguido por agua. Los elementos volátiles se evaporaron, y el residuo se diluyó con agua y se acidificó con una solución 1 M de HCl hasta un pH 1-2. La fase acuosa se lavó 3 veces con EtOAc, se acidificó con una solución al 32 % de NaOH hasta un pH 13-14 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 de color amarillo claro.

CL-EM (A):  $t_R = 0,63$  min;  $[M+H]^+$ : 239,17.

B.2.d. Síntesis de 2-(6-cloropiridin-3-il)-4-metilpentan-1-amina

B.2.d.1. 2-(6-Cloropiridin-3-il)-4-metilpent-2-enenitrilo

- 45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 2-(6-cloropiridin-3-il)-2-ciclohexilideneacetonitrilo, con isobutiraldehído reemplazando la ciclohexanona, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C.

CL-EM (A):  $t_R = 0,88$  min;  $[M+H]^+$ : 207,16.

B.2.d.2. 2-(6-Cloropiridin-3-il)-4-metilpentan-1-amina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la 2-(6-cloropiridin-3-il)-2-ciclohexiletanamina, con 2-(6-cloropiridin-3-il)-4-metilpent-2-enenitrilo reemplazando el 2-(6-cloropiridin-3-il)-2-ciclohexilideneacetnitrilo, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 60 °C.

5 CL-EM (A):  $t_R = 0,59$  min;  $[M+H]^+$ : 213,16.

B.2.e. Síntesis de 3-Etil-2-(pirimidin-5-il)pentan-1-aminaB.2.e.1. 3-Etil-2-(pirimidin-5-il)pent-2-enenitrilo

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 4-((6-cloropiridin-3-il)(ciano)metilen)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, con 5-pirimidinacetnitrilo reemplazando el 2-(6-cloro-3-piridinil)acetnitrilo y 3-pentanona reemplazando la 1-Boc-4-piperidona, excepto que la mezcla de reacción se agitó ON a 50 °C.

CL-EM (A):  $t_R = 0,76$  min;  $[M+H]^+$ : 188,24.

B.2.e.2. 3-Etil-2-(pirimidin-5-il)pentan-1-amina

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanamina, con 3-etil-2-(pirimidin-5-il)pent-2-enenitrilo reemplazando el 2-(dihidro-2H-piran-4(3H)-ilidene)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetnitrilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,50$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 235,18.

B.2.f. 2-(4,4-Difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanaminaB.2.f.1. 2-(4,4-Difluorociclohexiliden)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetnitrilo

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 2-(6-cloropiridin-3-il)-2-ciclohexilideneacetnitrilo, con 2-(2-metilpirimidin-5-il)acetnitrilo reemplazando el 2-(6-cloro-3-piridinil)acetnitrilo y 4,4-difluorociclohexanona reemplazando la ciclohexanona, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante 2 h 30 min a 50 °C.

CL-EM (A):  $t_R = 0,76$  min;  $[M+H]^+$ : 250,11.

B.2.f.2. 2-(4,4-Difluorociclohexil)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanamina, con 2-(4,4-difluorociclohexiliden)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetnitrilo reemplazando el 2-(dihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)-2-(2-metilpirimidin-5-il)acetnitrilo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,50$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 297,26.

**B.3. Síntesis de 2-alcoxi/cicloalcoxi-2-heteroariletanamina**30 B.3.a. Síntesis de 2-(ciclopentiloxi)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanaminaB.3.a.1. 1-(2-Metilpirimidin-5-il)-2-nitroetanol

35 A una mezcla de 2-metil-pirimidin-5-carbaldehído (13,9 mmol) y nitrometano (22,2 mmol) en THF (8,33 ml) y *t*BuOH (8,33 ml) se le añadió en porciones a 0 °C *t*BuOK (0,83 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C, se extinguió con agua, y los elementos volátiles se evaporaron. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC usando Hept/EtOAc desde 1/1 hasta 0/1 para dar el compuesto del título en forma de sólido amarillento.

CL-EM (A):  $t_R = 0,40$  min;  $[M+H]^+$ : 184,13.

B.3.a.2. 2-Metil-5-(2-nitrovinil)pirimidina

40 A una solución de 1-(2-metilpirimidin-5-il)-2-nitroetanol (6,73 mmol) en DCM (33,6 ml) se le añadió DMAP (0,34 mmol), seguido por Ac<sub>2</sub>O (7,40 mmol). La mezcla se agitó durante 3 días a TA, se extinguió con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y 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 usando Hept/EtOAc desde 75/25 hasta 30/70 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo.

CL-EM (A):  $t_R = 0,56$  min;  $[M+CH_3CN+H]^+$ : 207,42.

45

B.3.a.3. 5-(1-(Ciclopentiloxi)-2-nitroetil)-2-metilpirimidina

5 A una suspensión de tBuOK (1,31 mmol) en THF (3,84 ml) y tBuOH (0,77 ml) en argón se le añadió ciclopentanol (1,15 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución de 2-metil-5-(2-nitrovinil)pirimidina (0,77 mmol) en THF (0,5 ml) gota a gota. Se agitó durante 5 min a 0 °C, después durante 30 min a TA, se extinguió con una solución 2 M de HCl y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con 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 usando Hept/EtOAc desde 1/0 hasta 0/1 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,79 min; [M+H]<sup>+</sup>: 252,16.

10 B.3.a.4. 2-(Ciclopentiloxi)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina

A una solución de 5-(1-(ciclopentiloxi)-2-nitroetil)-2-metilpirimidina (0,22 mmol) en EtOH (1,45 ml) se le añadió paladio 10 % sobre carbón activado (7,8 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite de color amarillo.

15 CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,49 min; [M+ CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 263,22.

B.3.b. Síntesis de 2-etoxi-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanaminaB.3.b.1. 5-(1-Etoxi-2-nitroetil)-2-metilpirimidina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la 5-(1-(ciclopentiloxi)-2-nitroetil)-2-metilpirimidina, con etanol reemplazando el ciclopentanol.

20 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,63 min; [M+H]<sup>+</sup>: 212,17.

B.3.b.2. 2-Etoxi-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la 2-(ciclopentiloxi)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina, con 5-(1-etoxi-2-nitroetil)-2-metilpirimidina reemplazando la 5-(1-(ciclopentiloxi)-2-nitroetil)-2-metilpirimidina, excepto que el paladio 10 % sobre carbón activado se reemplazó por dióxido de platino y la mezcla de reacción se agitó ON.

CL-EM (C): t<sub>R</sub> = 0,31 min; [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>: 223,21.

B.3.c. Síntesis de 2-(ciclohexiloxi)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanaminaB.3.c.1. 5-(1-(Ciclohexiloxi)-2-nitroetil)-2-metilpirimidina

30 A una suspensión de NaH (1,70 mmol) en THF (1,89 ml) se le añadió, a 0 °C, ciclohexanol (6 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min, y se añadió una solución de 2-metil-5-(2-nitrovinil)pirimidina (0,30 mmol) en THF (2 ml) gota a gota a 0 °C. Se agitó durante 5 min a 0 °C, después durante 1,5 h. permitiendo que la temperatura alcanzara 10 °C. Se extinguió con AcOH y se filtró a través de un lecho de Celite. La torta se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC usando Hept/EtOAc desde 8/2 hasta 25/75 para dar el compuesto del título en forma de aceite de color amarillo.

35 CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,83 min; [M+H]<sup>+</sup>: 266,24.

B.3.c.2. 2-(Ciclohexiloxi)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la 2-(ciclopentiloxi)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina, con 5-(1-(ciclohexiloxi)-2-nitroetil)-2-metilpirimidina reemplazando la 5-(1-(ciclopentiloxi)-2-nitroetil)-2-metilpirimidina, excepto que se usó dióxido de platino como catalizador en lugar de paladio 10 % sobre carbón activado, y la mezcla de reacción se agitó ON.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,52 min; [M+H]<sup>+</sup>: 235,91.

B.3.d. Síntesis de 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)etanaminaB.3.d.1. 2-Metil-5-(2-nitro-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)etil)pirimidina

45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la 5-(1-(ciclohexiloxi)-2-nitroetil)-2-metilpirimidina, con tetrahydro-2H-piran-4-ol reemplazando el ciclohexanol.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,62 min; [M+H]<sup>+</sup>: 267,93.

**B.3.d.2. 2-(2-Metilpirimidin-5-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)etanamina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la 2-(ciclopentiloxi)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina, con 2-metil-5-(2-nitro-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)pirimidina reemplazando la 5-(1-(ciclopentiloxi)-2-nitroetil)-2-metilpirimidina, excepto que se usó dióxido de platino como catalizador en lugar de paladio 10 % sobre carbón activado, y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h.

CL-EM (A):  $t_R = 0,39$  min;  $[M+H]^+$ : 238,20.

**B.3.e. Síntesis de 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(pentan-3-iloxi)etanamina****B.3.e.1. 2-Metil-5-(2-nitro-1-(pentan-3-iloxi)etil)pirimidina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la 5-(1-(ciclohexiloxi)-2-nitroetil)-2-metilpirimidina, con 3-pentanol reemplazando el ciclohexanol.

CL-EM (A):  $t_R = 0,81$  min;  $[M+H]^+$ : 254,18.

**B.4. 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-(pentan-3-iloxi)etanamina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al de la 2-(ciclopentiloxi)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina, con 2-metil-5-(2-nitro-1-(pentan-3-iloxi)etil)pirimidina reemplazando la 5-(1-(ciclopentiloxi)-2-nitroetil)-2-metilpirimidina, excepto que se usó dióxido de platino como catalizador en lugar de paladio 10 % sobre carbón activado, y la mezcla de reacción se agitó ON.

CL-EM (A):  $t_R = 0,51$  min;  $[M+H]^+$ : 225,04.

**C. Separación quiral de aminas de fórmula (III)****C.1. Síntesis de 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-morfolinoetanamina (enantiómero A) y 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-morfolinoetanamina (enantiómero B)**

2-(2-Metilpirimidin-5-il)-2-morfolinoetanamina como racemato se separó en los dos enantiómeros usando HPLC quiral preparativa (Daicel, ChiralPak IC, 5  $\mu$ m, 20 x 250 mm, CH<sub>3</sub>CN/(EtOH+DEA al 0,1 %) 90/10, flujo: 18 ml/min, detección: UV 210 nm).

Ambos enantiómeros fueron caracterizados por HPLC quiral analítica (Daicel, ChiralPak IC, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, CH<sub>3</sub>CN/(EtOH+DEA al 0,1 %) 90/10, flujo: 0,8 ml/min, detección: UV 210 a 280 nm).

Enantiómero A:  $t_R = 12,63$  min.

Enantiómero B:  $t_R = 17,92$  min.

Ambos enantiómeros se transformaron en su sal de HCl siguiendo el procedimiento descrito anteriormente (en el punto B,1,b).

Enantiómero A: CL-EM (A):  $t_R = 0,36$  min;  $[M+H]^+$ : 223,21.

Enantiómero B: CL-EM (A):  $t_R = 0,36$  min;  $[M+H]^+$ : 223,18.

**Preparación de ejemplos****A. Síntesis de compuestos de fórmula I (procedimiento general para acoplamiento de amida)**

A una solución del respectivo precursor de ácido carboxílico de fórmula 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 de fórmula 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 al 5 % de KHSO<sub>4</sub> (cuando correspondiera), con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con salmuera (cuando correspondiera). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando las 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 en la Sección B" o "véase a continuación en la Sección C"; tales compuestos se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos específicos proporcionados en las secciones "B, Separación quiral de compuestos de fórmula (I)" o "C, Pasos post-acoplamiento de amida" a continuación.

Compuesto	Nombre	Procedimiento de purificación	CL-EM		
			tipo	t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
Ejemplo 1	[2-Morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	a+IV	C	0,65	453,94
Ejemplo 2	[2-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	b	B	0,61	452,88
Ejemplo 3	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero A)	Véase a continuación en la Sección B.			
Ejemplo 4	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero B)	Véase a continuación en la Sección B.			
Ejemplo 5	[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero A)	Véase a continuación en la Sección B.			
Ejemplo 6	[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero B)	Véase a continuación en la Sección B.			
Ejemplo 7	[2-(6-Metil-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	IV	B	0,40	398,83
Ejemplo 8	[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	c+d	B	0,77	488,45
Ejemplo 9	[2-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	IV	B	0,48	425,78
Ejemplo 10	[2-Morfolin-4-il-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	IV	B	0,56	453,25
Ejemplo 11	[2-(6-Metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	IV	B	0,48	414,98
Ejemplo 12	[2-Dimetilamino-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	V+d	B	0,40	358,00
Ejemplo 13	[2-Azetidin-1-il-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	V+d	B	0,42	369,80
Ejemplo 14	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-pirrolidin-1-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	V+d	B	0,42	384,05
Ejemplo 15	[2-Dietilamino-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	IV	B	0,43	385,79
Ejemplo 16	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	IV	B	0,43	398,37
Ejemplo 17	[2-(4-Fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	IV+e	B	0,53	401,73



(continuación)

Compuesto	Nombre	Procedimiento de purificación	CL-EM		
			tipo	t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
Ejemplo 18	[2-(3,5-Difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	IV+e	B	0,56	420,01
Ejemplo 19	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido rac-4-{2-[(4-Cloro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-1-piridin-3-il-etil}-piperidin-1-carboxílico	f	B	0,61	483,56
Ejemplo 20	(2-Piperidin-4-il-2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	Véase a continuación en la Sección C.			
Ejemplo 21	[2-(1-Metil-piperidin-4-il)-2-piridin-3-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico, sal del ácido fórmico	Véase a continuación en la Sección C.			
Ejemplo 22	[2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-2-piridin-3-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	Véase a continuación en la Sección C.			
Ejemplo 23	[2-(1-Metansulfonil-piperidin-4-il)-2-piridin-3-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	Véase a continuación en la Sección C.			
Ejemplo 24	[2-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	e	A	0,60	418,95
Ejemplo 25	(2-Morfolin-4-il-2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	e	A	0,61	385,05
Ejemplo 26	(2-Morfolin-4-il-2-pirimidin-5-il-etil)-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	3	E	0,62	386,17
Ejemplo 27	(2-Piperidin-1-il-2-pirimidin-5-il-etil)-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	4	E	0,89	384,17
Ejemplo 28	[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	4	E	0,67	388,18
Ejemplo 29	[2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	4	E	0,96	386,16
Ejemplo 30	[2-Piperidin-1-il-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	5	E	1,41	436,05
Ejemplo 31	[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	5	E	1,39	418,08
Ejemplo 32	[2-(5-Fluoro-piridin-2-il)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	5	E	1,18	401,16

(continuación)

Compuesto	Nombre	Procedimiento de purificación	CL-EM		
			tipo	t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
Ejemplo 33	[2-Morfolin-4-il-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	5	E	1,08	437,71
Ejemplo 34	[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	5	E	1,06	420,05
Ejemplo 35	[2-(2-Fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	4	E	1,02	402,11
Ejemplo 36	[2-(5-Fluoro-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	4	E	0,86	403,11
Ejemplo 37	[2-(3-Fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	4	E	1,03	402,11
Ejemplo 38	[2-(4-Cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	b+VI	A	0,65	418,22
Ejemplo 39	[2-(2,4-Dicloro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	VI	A	0,67	452,40
Ejemplo 40	[2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	VI	A	0,66	436,41
Ejemplo 41	[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (mezcla A de estereoisómeros)	VI	A	0,58	428,06
Ejemplo 42	[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (mezcla B de estereoisómeros)	VI	A	0,62	428,05
Ejemplo 43	[2-(3-Fluoro-fenil)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	E	1,34	400,14
Ejemplo 44	[2-Piperidin-1-il-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	2	E	1,47	450,08
Ejemplo 45	[2-(3,4-Difluoro-fenil)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	E	1,37	418,07
Ejemplo 46	(2-Piperidin-1-il-2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	E	0,96	383,16
Ejemplo 47	(2-Morfolin-4-il-2-p-tolil-etil)-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	E	1,07	398,14

(continuación)

Compuesto	Nombre	Procedimiento de purificación	CL-EM		
			tipo	t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
Ejemplo 48	[2-Morfolin-4-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	2	E	1,19	468,06
Ejemplo 49	[2-Morfolin-4-il-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	2	E	1,16	452,05
Ejemplo 50	[2-(3,4-Difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	E	1,04	420,06
Ejemplo 51	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	d	A	0,65	399,07
Ejemplo 52	[2-Ciclopentiloxi-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	l	A	0,81	399,01
Ejemplo 53	[2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	E	0,61	403,12
Ejemplo 54	[2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	E	0,54	401,15
Ejemplo 55	(2-Piperidin-1-il-2-p-tolil-etil)-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	E	0,70	396,16
Ejemplo 56	[2-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	E	0,57	417,07
Ejemplo 57	[2-(4-Fenoxi-fenil)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	2	E	0,86	474,12
Ejemplo 58	[2-Morfolin-4-il-2-(4-fenoxi-fenil)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	2	E	0,84	476,12
Ejemplo 59	[2-(4-Metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	E	0,57	414,08
Ejemplo 60	[2-(5-Metil-pirazin-2-il)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	E	0,50	398,14
Ejemplo 61	(2-Isotiazol-5-il-2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	E	0,54	389,14
Ejemplo 62	(2-Piperidin-1-il-2-tiazol-5-il-etil)-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	E	0,45	389,11

(continuación)

Compuesto	Nombre	Procedimiento de purificación	CL-EM		
			tipo	t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
Ejemplo 63	[2-(5-Metil-pirazin-2-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	E	0,51	400,13
Ejemplo 64	(2-Morfolin-4-il-2-tiazol-5-il-etil)-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	E	0,57	391,08
Ejemplo 65	[2-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-ciclohexil-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	b+d	A	0,92	416,12
Ejemplo 66	[2-(6-Cloro-piridin-3-il)-4-metil-pentil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	b+d	A	0,89	389,90
Ejemplo 67	[2-Etoxi-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	l	A	0,71	358,96
Ejemplo 68	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]hept-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (mezcla de estereoisómeros)	V+VI	A	0,52	411,99
Ejemplo 69	[2-Ciclohexiloxi-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	b	A	0,84	413,01
Ejemplo 70	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	precipitado de CH <sub>3</sub> CN	A	0,69	415,15
Ejemplo 71	[2-(1-Etil-propoxi)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	precipitado de CH <sub>3</sub> CN	A	0,83	401,01
Ejemplo 72	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-2-metil-1H-indol-5-carboxílico	V+e	A	0,56	414,00
Ejemplo 73	(2-Piperidin-1-il-2-piridazin-3-il-etil)-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	G	0,42	384,17
Ejemplo 74	[2-(2-Hidroxipiridin-4-il)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	G	0,35	399,16
Ejemplo 75	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido rac-1-[2-[(4-cloro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-piperidin-4-carboxílico	1	G	0,74	498,25
Ejemplo 76	[2-(4-Metil-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	G	0,50	412,15

(continuación)

Compuesto	Nombre	Procedimiento de purificación	CL-EM		
			tipo	t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
Ejemplo 77	[(R)-2-(2-Metil-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (mezcla de estereoisómeros)	1	G	0,49	412,16
Ejemplo 78	[2-(4-Fluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	G	0,50	416,13
Ejemplo 79	[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	2	G	0,91	434,10
Ejemplo 80	[2-Azepan-1-il-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	G	0,51	412,14
Ejemplo 81	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-[1,4]oxazepan-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	G	0,45	414,13
Ejemplo 82	[2-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	2	G	0,85	420,12
Ejemplo 83	[2-Ciclopentilamino-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	G	0,50	398,17
Ejemplo 84	[2-(Ciclopentilmetil-amino)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	G	0,58	412,16
Ejemplo 85	[2-Isobutilamino-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	G	0,48	386,16
Ejemplo 86	[2-(Isobutil-metil-amino)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	G	0,56	400,17
Ejemplo 87	[2-(Bencil-metil-amino)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	2	G	0,74	434,14
Ejemplo 88	(3-Etil-2-pirimidin-5-il-pentil)-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	VII+d	A	0,83	371,01
Ejemplo 89	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido rac-4-[2-[(4-cloro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-piperazin-1-carboxílico	2	E	0,93	499,23
Ejemplo 90	(2-Morfolin-4-il-2-piridazin-3-il-etil)-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	E	0,46	386,15
Ejemplo 91	[2-Morfolin-4-il-2-(2-hidroxipiridin-4-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	E	0,41	401,13

(continuación)

Compuesto	Nombre	Procedimiento de purificación	CL-EM		
			tipo	t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
Ejemplo 92	[2-(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	1	E	0,62	448,11
Ejemplo 93	[2-(4,4-Difluoro-ciclohexil)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	e	A	0,79	433,06
Ejemplo 94	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4,6-dicloro-1H-indol-5-carboxílico	III+d	A	0,55	433,82
Ejemplo 95	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-(6-oxa-3-aza-biciclo[3,1,1]hept-3-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (mezcla de estereoisómeros)	VIII	A	0,54	411,98
Ejemplo 96	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero A)	Véase a continuación en la Sección B.			
Ejemplo 97	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero B)	Véase a continuación en la Sección B.			
Ejemplo 98	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-7-isobutil-1H-indol-5-carboxílico	IV+g	A	0,65	456,12
Ejemplo 99	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-7-(3-metoxi-propil)-1H-indol-5-carboxílico	h	A	0,59	472,21
Ejemplo 100	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-metil-1H-indol-5-carboxílico	d	A	0,51	380,04
Ejemplo 101	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-etil-1H-indol-5-carboxílico	d	A	0,55	394,06
Ejemplo 102	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-7-acetil-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	d	A	0,56	441,93
Ejemplo 103	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-7-metil-4-trifluorometil-1H-indol-5-carboxílico	e	A	0,58	447,94
Ejemplo 104	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4,7-dimetil-1H-indol-5-carboxílico	e	A	0,54	394,10
Ejemplo 105	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-metil-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero A)	i	A	0,51	380,01
		Para la caracterización quiral, véase a continuación en la Sección B			
Ejemplo	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-	i	A	0,51	380,01

(continuación)

Compuesto	Nombre	Procedimiento de purificación	CL-EM		
			tipo	t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
106	etil]-amida del ácido 4-metil-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero B)	Para la caracterización quiral, véase a continuación en la Sección B			
Ejemplo 107	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-7-etil-1H-indol-5-carboxílico	e	A	0,58	427,98
Ejemplo 108	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-7-cloro-4-metil-1H-indol-5-carboxílico	d	A	0,56	414,09
Ejemplo 109	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-7-metoxi-4-metil-1H-indol-5-carboxílico	d	A	0,54	410,07
Ejemplo 110	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-7-etoxi-1H-indol-5-carboxílico	e	A	0,59	443,99
Ejemplo 111	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-7-propil-1H-indol-5-carboxílico	d	A	0,62	442,24
Ejemplo 112	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-7-(2- <i>terc</i> -butoxi-etoxi)-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico	VIII	A	0,66	516,16
Ejemplo 113	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-7-(2-hidroxietoxi)-1H-indol-5-carboxílico	Véase a continuación en la Sección C.			
Ejemplo 114	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero A)	d	A	0,55	430,24
		Para la caracterización quiral, véase a continuación en la Sección B			
Ejemplo 115	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero B)	d	A	0,55	430,24
		Para la caracterización quiral, véase a continuación en la Sección B			
Ejemplo 116	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-7-(1-hidroxietoxi)-1H-indol-5-carboxílico	Véase a continuación en la Sección C.			
Ejemplo 117	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4,7-difluoro-1H-indol-5-carboxílico	d	A	0,55	402,11
Ejemplo 118	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-fluoro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico	d	A	0,55	413,88
Ejemplo 119	[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-etil-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero A)	d	A	0,58	428,21
		Para la caracterización quiral, véase a continuación en la Sección B			

## B. Separación quiral de compuestos de fórmula (I)

**Ejemplo 3** [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero A) y

5 **Ejemplo 4** [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero B)

[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico como racemato se preparó de acuerdo con el procedimiento general para acoplamiento de amida que vincula el ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico como precursor de ácido carboxílico II y 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-morfolinoetanamina como precursor de amina III.

10 CL-EM (B):  $t_R = 0,41$  min;  $[M+H]^+$ : 400,02.

El racemato se separó en los dos enantiómeros usando HPLC quiral preparativa (Daicel, ChiralPak AD-H, 5  $\mu$ m, 20 x 250 mm, Hept/(EtOH+DEA al 0,1 %) 50/50, flujo: 16 ml/min, detección: UV 230 nm).

Ambos enantiómeros se caracterizaron por HPLC quiral analítica (Daicel, ChiralPak AD-H, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm (Hept+DEA al 0,05 %)/(EtOH+DEA al 0,05 %) 50/50, flujo: 0,8 ml/min, detección: UV 210 a 280 nm).

15 Enantiómero A:  $t_R = 8,67$  min. (Ejemplo 3).

Enantiómero B:  $t_R = 10,70$  min. (Ejemplo 4).

**Ejemplo 5** [2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero A) y

20 **Ejemplo 6** [2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero B)

[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico como racemato se preparó de acuerdo con el procedimiento general para acoplamiento de amida que vincula ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico como precursor de ácido carboxílico II y 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)etanamina como precursor de amina III.

25 CL-EM (B):  $t_R = 0,52$  min;  $[M+H]^+$ : 434,33.

El racemato se separó en los dos enantiómeros usando HPLC quiral preparativa (Daicel, ChiralPak AD-H, 5  $\mu$ m, 20 x 250 mm, Hept/(EtOH+DEA al 0,1 %) 50/50, flujo: 16 ml/min, detección: UV 210 nm).

Ambos enantiómeros se caracterizaron por HPLC quiral analítica (Daicel, ChiralPak AD-H, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm (Hept+DEA al 0,05 %)/(EtOH+DEA al 0,05 %) 50/50, flujo: 0,8 ml/min, detección: UV 210 a 280 nm).

30 Enantiómero A:  $t_R = 8,72$  min. (Ejemplo 5).

Enantiómero B:  $t_R = 10,92$  min. (Ejemplo 6).

**Ejemplo 96** [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero A) y

35 **Ejemplo 97** [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero B)

[2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico como racemato se preparó de acuerdo con el procedimiento general para acoplamiento de amida que vincula ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico como precursor de ácido carboxílico II y 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-morfolinoetanamina como precursor de amina III.

40 CL-EM (A):  $t_R = 0,55$  min;  $[M+H]^+$ : 414,03.

El racemato se separó en los dos enantiómeros usando HPLC quiral preparativa (Daicel, ChiralPak AD-H, 5  $\mu$ m, 20 x 250 mm, Hept/(EtOH+DEA al 0,1 %) 70/30, flujo: 20 ml/min, detección: UV 230 nm).

Ambos enantiómeros se caracterizaron por HPLC quiral analítica (Daicel, ChiralPak AD-H, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm (Hept+DEA al 0,05 %)/(EtOH+DEA al 0,05 %) 70/30, flujo: 1,0 ml/min, detección: UV 210 a 280 nm).

45 Enantiómero A:  $t_R = 10,43$  min. (Ejemplo 96).

Enantiómero B:  $t_R = 13,21$  min. (Ejemplo 97).



**Ejemplo 105** [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-metil-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero A) y

**Ejemplo 106** [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-metil-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero B)

5 El Ejemplo 105 (o el Ejemplo 106, respectivamente) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general de acoplamiento de amida anteriormente mencionada, usando 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-morfolinoetanamina (enantiómero A) como amina quiral de fórmula III (o 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-morfolinoetanamina (enantiómero B), respectivamente).

10 Ambos enantiómeros se caracterizaron por HPLC quiral analítica (Daicel, ChiralPak AD-H, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm (Hept+DEA al 0,05 %)/(EtOH+DEA al 0,05 %) 50/50, flujo: 1,2 ml/min, detección: UV 210 a 280 nm).

Enantiómero A:  $t_R$  = 8,16 min. (Ejemplo 105).

Enantiómero B:  $t_R$  = 6,35 min. (Ejemplo 106).

**Ejemplo 114** 2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero A) y

15 **Ejemplo 115** 2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero B)

El Ejemplo 114 (o el Ejemplo 115, respectivamente) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general de acoplamiento de amida anteriormente mencionada, usando 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-morfolinoetanamina (enantiómero A) como amina quiral de fórmula III (o 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-morfolinoetanamina (enantiómero B), respectivamente).

20 Ambos enantiómeros se caracterizaron por HPLC quiral analítica (Daicel, ChiralPak ID, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, CH<sub>3</sub>CN/(EtOAc+DEA al 0,1 %) 40/60, flujo: 1,0 ml/min, detección: UV 210 a 280 nm).

Enantiómero A:  $t_R$  = 5,40 min. (Ejemplo 114).

Enantiómero B:  $t_R$  = 6,79 min. (Ejemplo 115).

25 **Ejemplo 119** [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-etil-1H-indol-5-carboxílico (enantiómero A)

El Ejemplo 119 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general de acoplamiento de amida anteriormente mencionada, usando 2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-morfolinoetanamina (enantiómero A) como amina quiral de fórmula III.

30 Se caracterizó por HPLC quiral analítica (Daicel, ChiralPak ID, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, Hept/(EtOAc+DEA al 0,1 %) 10/90, flujo: 1,4 ml/min, detección: UV 210 a 280 nm).

Enantiómero A:  $t_R$  = 5,61 min. (Ejemplo 119) ( $t_R$  = 8,09 min. para el otro enantiómero).

### C. Pasos post-acoplamiento de amida

**Ejemplo 20** Diclorhidrato de (2-piperidin-4-il-2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico

35 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-{2-[(4-cloro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-1-piridin-3-il-etil}-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 19) (0,42 mmol) en EtOAc (2 ml) se le añadió gota a gota una solución 4 M de HCl en dioxano (4,18 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a TA y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido de color rosado claro.

CL-EM (A):  $t_R$  = 0,43 min; [M+H]<sup>+</sup>: 383,01.

**Ejemplo 21** [2-(1-Metil-piperidin-4-il)-2-piridin-3-il-etil]-amida formiato del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico

40 A una solución de diclorhidrato de (2-piperidin-4-il-2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (Ejemplo 20) (0,13 mmol) en DCM (1 ml) y MeOH (2 ml) se le añadió AcOH (0,16 mmol), seguido por una solución acuosa al 37 % de formaldehído (0,17 mmol) y por triacetoxiborohidruro de sodio (0,18 mmol). La mezcla se agitó durante 5 h a TA y se añadió una cantidad adicional de triacetoxiborohidruro de sodio (0,18 mmol). Se agitó ON a TA, se extinguió con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo 2 veces con DCM. La fase acuosa se alcalinizó

45 adicionalmente con una solución 1 M de NaOH hasta un pH 13-14 y se extrajo 2 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 CL-EM preparativa usando el procedimiento III para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

CL-EM (A):  $t_R$  = 0,44 min; [M+H]<sup>+</sup>: 397,04.

**Ejemplo 22** [2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-2-piridin-3-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico

5 A una suspensión de diclorhidrato de (2-piperidin-4-il-2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (Ejemplo 20) (0,13 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,66 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió, a 0 °C, cloruro de acetilo (0,16 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h a 0 °C, se extinguió 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 CL-EM preparativa usando el procedimiento III para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,54 min; [M+H]<sup>+</sup>: 424,99.

**Ejemplo 23** [2-(1-Metansulfonil-piperidin-4-il)-2-piridin-3-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico

10 A una suspensión de diclorhidrato del (2-piperidin-4-il-2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (Ejemplo 20) (0,13 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,66 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió, a 0 °C, cloruro de metanosulfonilo (0,16 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h a 0 °C, se extinguió 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 CL-EM preparativa usando el procedimiento III y además por CC (Isolute™ Silica II de Biotage) usando DCM/MeOH 94/6 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,57 min; [M+H]<sup>+</sup>: 460,94.

**Ejemplo 113** [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-7-(2-hidroxi-etoxi)-1H-indol-5-carboxílico

20 A una solución de [2-(2-metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-7-(2-*terc*-butoxi-etoxi)-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (Ejemplo 112) (0,047 mmol) en DCM (0,19 ml) se le añadió TFA (0,18 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a TA, se concentró al vacío y se coevaporó con tolueno. El producto en bruto se purificó por CL-EM preparativa usando el procedimiento IX para dar el compuesto del título en forma de sólido de color beis.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,51 min; [M+H]<sup>+</sup>: 460,02.

25 **Ejemplo 116** [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-4-cloro-7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-indol-5-carboxílico

30 A una solución de [2-(2-metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido rac-7-acetil-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico (0,05 mmol) en THF (1 ml) se le añadió gota a gota a -10 °C una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en dietiléter (0,54 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a TA y se enfrió hasta 0 °C. Se extinguió 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 90/10 para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo claro.

CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,54 min; [M+H]<sup>+</sup>: 458,24.

**ENSAYOS BIOLÓGICOS**35 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 líneas celulares y ensayo YO-PRO

40 La generación de líneas celulares se realizó en general de acuerdo con protocolos de clonación molecular establecidos. Específicamente, se extrajo RNA de sangre entera humana usando el kit Qiagen RNeasy (Qiagen, CH) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Posteriormente, se elaboró cDNA (Superscript II, Invitrogen AG, CH) y el gen P2X7 humano (Genbank ref. BC011913) se amplificó con los siguientes cebadores:  
 45 ATCGCGCCGCTCAGTAAGGACTCTTGAAGCCACT y  
 CGCCGCTAGCACCACCATGCCGGCCTGCTGCAGCTGCA. La secuencia amplificada posteriormente se ligó en un plásmido pcDNA3,1 (+) NotI, NheI digerido, se transfectaron células renales embrionarias humanas (HEK) (ATCC CRL - 1573, Manassas, VA, EE.UU.) con el plásmido pcDNA3,1 (+), hP2X7 usando lipofectamina 2000 (Invitrogen AG, CH) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Después de una exposición de 24 h. al DNA, las células se tripsinizaron y se sembraron a baja densidad en presencia de 250 µg de geneticina. Las células resistentes a la geneticina después 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 P2X7 aplicando ATP y registrando la captación de YO-PRO1 resultante. Se eligieron clones celulares específicos sobre la base de la

expresión de RNA y proteínas. Se usaron células HEK que expresaban P2X7 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/estreptomicina, 250 µg/ml de geneticina). Las células adherentes se desprendieron por incubación con tripsina (1 ml por recipiente de 165 cm<sup>2</sup>) durante 2 minutos, después 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/estreptomicina, sin geneticina. 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 tampón 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 CI<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 período 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 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 P2X7 recombinante humano). Para las mediciones de CI<sub>50</sub>, la intensidad máxima se grafica contra la concentración del compuesto para determinar los valores de CI<sub>50</sub>.

Las actividades antagonistas con respecto al receptor P2X<sub>7</sub> (valores de CI<sub>50</sub>) de los compuestos ejemplificados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto	CI <sub>50</sub> [nM]	Compuesto	CI <sub>50</sub> [nM]	Compuesto	CI <sub>50</sub> [nM]
Ejemplo 1	<b>3,9</b>	Ejemplo 2	<b>4,3</b>	Ejemplo 3	<b>7,9</b>
Ejemplo 4	<b>9,4</b>	Ejemplo 5	<b>7,9</b>	Ejemplo 6	<b>6,8</b>
Ejemplo 7	<b>19</b>	Ejemplo 8	<b>12</b>	Ejemplo 9	<b>7,7</b>
Ejemplo 10	<b>5,1</b>	Ejemplo 11	<b>14</b>	Ejemplo 12	<b>2295</b>
Ejemplo 13	<b>831</b>	Ejemplo 14	<b>286</b>	Ejemplo 15	<b>85</b>
Ejemplo 16	<b>9,7</b>	Ejemplo 17	<b>9,2</b>	Ejemplo 18	<b>19</b>
Ejemplo 19	<b>35</b>	Ejemplo 20	<b>447</b>	Ejemplo 21	<b>584</b>
Ejemplo 22	<b>126</b>	Ejemplo 23	<b>56</b>	Ejemplo 24	<b>4,7</b>
Ejemplo 25	<b>32</b>	Ejemplo 26	<b>10</b>	Ejemplo 27	<b>8,7</b>
Ejemplo 28	<b>66</b>	Ejemplo 29	<b>161</b>	Ejemplo 30	<b>1305</b>
Ejemplo 31	<b>251</b>	Ejemplo 32	<b>232</b>	Ejemplo 33	<b>301</b>
Ejemplo 34	<b>61</b>	Ejemplo 35	<b>161</b>	Ejemplo 36	<b>265</b>
Ejemplo 37	<b>32</b>	Ejemplo 38	<b>15</b>	Ejemplo 39	<b>455</b>
Ejemplo 40	<b>73</b>	Ejemplo 41	<b>651</b>	Ejemplo 42	<b>36</b>
Ejemplo 43	<b>163</b>	Ejemplo 44	<b>889</b>	Ejemplo 45	<b>83</b>
Ejemplo 46	<b>39</b>	Ejemplo 47	<b>54</b>	Ejemplo 48	<b>134</b>
Ejemplo 49	<b>34</b>	Ejemplo 50	<b>13</b>	Ejemplo 51	<b>16</b>
Ejemplo 52	<b>32</b>	Ejemplo 53	<b>1990</b>	Ejemplo 54	<b>1851</b>

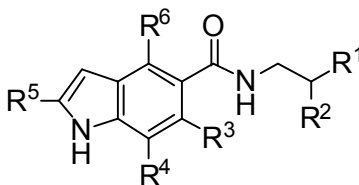
ES 2 618 056 T3

(continuación)

<b>Compuesto</b>	<b>Cl<sub>50</sub> [nM]</b>	<b>Compuesto</b>	<b>Cl<sub>50</sub> [nM]</b>	<b>Compuesto</b>	<b>Cl<sub>50</sub> [nM]</b>
Ejemplo 55	<b>774</b>	Ejemplo 56	<b>8,8</b>	Ejemplo 57	<b>187</b>
Ejemplo 58	<b>102</b>	Ejemplo 59	<b>55</b>	Ejemplo 60	<b>232</b>
Ejemplo 61	<b>15</b>	Ejemplo 62	<b>48</b>	Ejemplo 63	<b>257</b>
Ejemplo 64	<b>53</b>	Ejemplo 65	<b>76</b>	Ejemplo 66	<b>32</b>
Ejemplo 67	<b>636</b>	Ejemplo 68	<b>2057</b>	Ejemplo 69	<b>61</b>
Ejemplo 70	<b>91</b>	Ejemplo 71	<b>22</b>	Ejemplo 72	<b>463</b>
Ejemplo 73	<b>1014</b>	Ejemplo 74	<b>193</b>	Ejemplo 75	<b>258</b>
Ejemplo 76	<b>348</b>	Ejemplo 77	<b>87</b>	Ejemplo 78	<b>12</b>
Ejemplo 79	<b>9,3</b>	Ejemplo 80	<b>25</b>	Ejemplo 81	<b>26</b>
Ejemplo 82	<b>34</b>	Ejemplo 83	<b>162</b>	Ejemplo 84	<b>1473</b>
Ejemplo 85	<b>303</b>	Ejemplo 86	<b>280</b>	Ejemplo 87	<b>2647</b>
Ejemplo 88	<b>15</b>	Ejemplo 89	<b>277</b>	Ejemplo 90	<b>1615</b>
Ejemplo 91	<b>353</b>	Ejemplo 92	<b>98</b>	Ejemplo 93	<b>12</b>
Ejemplo 94	<b>211</b>	Ejemplo 95	<b>28</b>	Ejemplo 96	<b>9,6</b>
Ejemplo 97	<b>10</b>	Ejemplo 98	<b>10</b>	Ejemplo 99	<b>21</b>
Ejemplo 100	<b>19</b>	Ejemplo 101	<b>30</b>	Ejemplo 102	<b>33</b>
Ejemplo 103	<b>26</b>	Ejemplo 104	<b>35</b>	Ejemplo 105	<b>20</b>
Ejemplo 106	<b>25</b>	Ejemplo 107	<b>15</b>	Ejemplo 108	<b>11</b>
Ejemplo 109	<b>25</b>	Ejemplo 110	<b>13</b>	Ejemplo 111	<b>18</b>
Ejemplo 112	<b>32</b>	Ejemplo 113	<b>21</b>	Ejemplo 114	<b>14</b>
Ejemplo 115	<b>8,2</b>	Ejemplo 116	<b>149</b>	Ejemplo 117	<b>118</b>
Ejemplo 118	<b>20</b>	Ejemplo 119	<b>16</b>		

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



(I)

5 en la que

**R<sup>1</sup>** representa un grupo heteroarilo o arilo, grupos que están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxilo, halógeno y fenoxi;

**R<sup>2</sup>** representa

- 10
- heterociclilo, que está sin sustituir, mono- o di-sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y halógeno;
  - heterociciloxi;
  - cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con halógeno;
  - 15
  - cicloalquiloxi (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);
  - N-cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-amino;
  - N-cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)metil-amino;
  - alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);
  - alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);
  - 20
  - N-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
  - N,N-di-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]-amino; o
  - N-arilmetil-N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino;

**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno o halógeno;

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

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

**R<sup>6</sup>** representa flúor, cloro, metilo, etilo o fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>);  
o una sal de dicho compuesto,

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

30 **R<sup>1</sup>** representa un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, que está sin sustituir, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno;

**R<sup>2</sup>** representa

- 35
- heterociclilo, que está sin sustituir, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de metilo y flúor; o
  - cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con flúor;

**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno;

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

**R<sup>5</sup>** representa hidrógeno; y

40 **R<sup>6</sup>** representa cloro o metilo;  
o una sal de dicho compuesto.

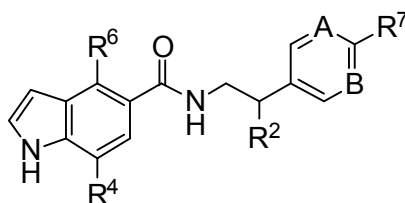
3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

45 **R<sup>1</sup>** representa un grupo heteroarilo o fenilo monocíclico de 5 o 6 miembros, grupos que están independientemente sin sustituir, mono- o di-sustituidos, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno;  
o una sal de dicho compuesto.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que **R<sup>2</sup>** representa heterociclilo, que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con flúor; o una sal de dicho compuesto.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3, en el que **R<sup>2</sup>** representa alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con flúor; o una sal de dicho compuesto.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que además es un compuesto de fórmula (I<sub>Ar</sub>)



(I<sub>Ar</sub>)

10 en la que

**A** representa N o CH;

**B** representa N o CH;

**R<sup>2</sup>** representa heterociclilo, que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con flúor, en el que el heterociclilo se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiraniilo, morfolinilo, azepaniilo, 1,4-oxazepaniilo y 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptaniilo; o

**R<sup>2</sup>** representa ciclohexilo, que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con flúor;

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxi-alcoxi (C<sub>2</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>5</sup>** representa flúor, cloro, metilo, etilo o fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>); y

**R<sup>7</sup>** representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o una sal de dicho compuesto.

7. Un compuesto de fórmula (I<sub>Ar</sub>) de acuerdo con la reivindicación 6, en el que

**A** y **B** representan N, y **R<sup>7</sup>** representa hidrógeno, metilo, ciclopropilo o trifluorometilo; o

**A** representa N, **B** representa CH, y **R<sup>7</sup>** representa cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo; o

**A** y **B** representan CH, y **R<sup>7</sup>** representa flúor o cloro;

**R<sup>2</sup>** representa 3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-fluoro-piperidin-1-ilo, 3,3-difluoro-piperidin-1-ilo, 4,4-difluoro-piperidin-1-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, morfolin-4-ilo, azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, o 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptan-3-ilo;

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, cloro, metilo, etilo, n-propilo, iso-butilo, metoxi, etoxi, 2-hidroxi-etoxi o 3-metoxi-prop-1-ilo;

**R<sup>6</sup>** representa flúor, cloro, metilo, etilo o trifluorometilo;

o una sal de dicho compuesto.

8. Un compuesto de fórmula (I<sub>Ar</sub>) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, en el que

**A** y **B** representan N;

o una sal de dicho compuesto.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que

**R<sup>6</sup>** representa cloro;

o una sal de dicho compuesto.

10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que

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

o una sal de dicho compuesto.

11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

[2-Morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;

[2-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;

[(R)-2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;

[(S)-2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [(R)-2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [(S)-2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 5 [2-(6-Metil-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-Morfolin-4-il-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(6-Metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-Dimetilamino-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 10 [2-Azetidin-1-il-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-pirrolidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-Dietilamino-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(4-Fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 15 [2-(3,5-Difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 Éster *terc*-butílico del ácido 4-{2-[(4-cloro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-1-piridin-3-il-etil]-piperidin-1-carboxílico;  
 [2-Piperidin-4-il-2-piridin-3-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(1-Metil-piperidin-4-il)-2-piridin-3-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-2-piridin-3-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 20 [2-(1-Metansulfonil-piperidin-4-il)-2-piridin-3-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (2-Morfolin-4-il-2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (2-Morfolin-4-il-2-pirimidin-5-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (2-Piperidin-1-il-2-pirimidin-5-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 25 [2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-piperidin-1-il-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2,4-Difluoro-fenil)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(5-Fluoro-piridin-2-il)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 30 [2-Morfolin-4-il-2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2,4-Difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(5-Fluoro-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(3-Fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 35 [2-(4-Cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2,4-Dicloro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(*cis*-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(*trans*-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 40 [2-(3-Fluoro-fenil)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-Piperidin-1-il-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(3,4-Difluoro-fenil)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (2-Piperidin-1-il-2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (2-Morfolin-4-il-2-*p*-tolil-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 45 [2-Morfolin-4-il-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-Morfolin-4-il-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(3,4-Difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-Ciclopentiloxi-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 50 [2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (2-Piperidin-1-il-2-*p*-tolil-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(4-Fenoxi-fenil)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 55 [2-Morfolin-4-il-2-(4-fenoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(4-Metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(5-Metil-pirazin-2-il)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (2-Isotiazol-5-il-2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (2-Piperidin-1-il-2-tiazol-5-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 60 [2-(5-Metil-pirazin-2-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (2-Morfolin-4-il-2-tiazol-5-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;

- [2-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-ciclohexil-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(6-Cloro-piridin-3-il)-4-metil-pentil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-Etoxi-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 5 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-Ciclohexiloxi-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(1-Etil-propoxi)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 10 (2-Piperidin-1-il-2-piridazin-3-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Hidroxipiridin-4-il)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 Éster *terc*-butílico del ácido 1-[2-[(4-cloro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-piperidin-4-carboxílico;  
 [2-(4-Metil-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 15 [(R)-2-(2-Metil-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(4-Fluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-Azepan-1-il-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-[1,4]oxazepan-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 20 [2-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-Ciclopentilamino-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(Ciclopentilmetil-amino)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-Isobutilamino-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(Isobutilmetil-amino)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 25 [2-(Bencilmetil-amino)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 (3-Etil-2-pirimidin-5-il-pentil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 Éster *terc*-butílico del ácido 4-[2-[(4-cloro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-1-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-piperacina-1-carboxílico;  
 (2-Morfolin-4-il-2-piridazin-3-il-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 30 (2-Morfolin-4-il-2-(2-hidroxipiridin-4-il)-etil)-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(4,4-Difluoro-ciclohexil)-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4,6-dicloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-(6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-etil]-amida del ácido 4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 35 [(R)-2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 [(S)-2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-isobutil-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-(3-metoxi-propil)-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 40 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-etil-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 7-acetil-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 7-metil-4-trifluorometil-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4,7-dimetil-1H-indol-5-carboxílico;  
 [(S)-2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 45 [(R)-2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-etil-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 7-cloro-4-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 7-metoxi-4-metil-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-etoxi-1H-indol-5-carboxílico;  
 50 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-propil-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 7-(2-*terc*-butoxi-etoxi)-4-cloro-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-(2-hidroxietoxi)-1H-indol-5-carboxílico;  
 [(S)-2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico;  
 [(R)-2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico;  
 55 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-cloro-7-(1-hidroximetil-etil)-1H-indol-5-carboxílico;  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4,7-difluoro-1H-indol-5-carboxílico; y  
 [2-(2-Metil-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-etil]-amida del ácido 4-fluoro-7-metoxi-1H-indol-5-carboxílico;  
 o una sal de dicho 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.
- 5 14. El 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.
- 10 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.
- 15