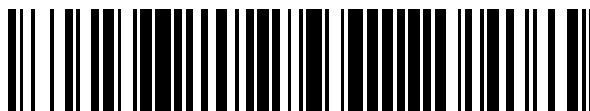


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 957**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2010 PCT/EP2010/058271**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.12.2010 WO10142801**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2010 E 10728150 (3)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2440550**

54 Título: **Derivados de indolamida y compuestos relacionados para su uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas**

30 Prioridad:

11.06.2009 GB 0910003

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.08.2017

73 Titular/es:

**KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN, K.U.
 LEUVEN R&D (50.0%)
 Minderbroedersstraat 8a Bus 5105
 3000 Leuven, BE y
 REMYND (50.0%)**

72 Inventor/es:

**GRIFFIOEN, GERARD;
 VAN DOOREN, TOM;
 ROJAS DE LA PARRA, VERONICA;
 MARCHAND, ARNAUD;
 ALLASIA, SARA;
 KILONDA, AMURI y
 CHALTIN, PATRICK**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 627 957 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 indolamida y compuestos relacionados para su uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos y a los compuestos novedosos para su uso como una medicina, más en particular para la prevención o el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, más específicamente ciertos trastornos neurológicos, tales como trastornos conjuntamente conocidos como tauopatías, y trastornos caracterizados por amiloidogénesis de α -sinucleína citotóxica. La presente invención también se refiere a los compuestos para su uso como medicamentos y al uso de dichos compuestos para la fabricación de
10 medicamentos útiles para tratar tales trastornos neurodegenerativos. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que incluyen dichos compuestos novedosos y a métodos para la preparación de dichos compuestos novedosos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 TAU es una proteína intracelular con la capacidad de unirse y, por consiguiente, estabilizar y definir la estructura y función de microtúbulos. Aparte de esta función fisiológica, TAU también desempeña una función directa en numerosos trastornos neurodegenerativos conjuntamente conocidos como "tauopatías", siendo los ejemplos más notables enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal y parkinsonismo asociado al cromosoma 17 (FTDP-17).

20 Las tauopatías se caracterizan por agregados o polímeros insolubles de tau que se forman por auto-polimerización de monómeros tau. Los mecanismos moleculares precisos implicados en la agregación de TAU no son claramente conocidos, pero pueden implicar desnaturalización parcial o plegamiento erróneo de la proteína TAU en conformaciones con una alta tendencia a auto-organizarse en estructuras de orden superior. Un aspecto importante de la agregación de TAU es su citotoxicidad inherente, que reduce la integridad celular o incluso desencadena la muerte celular. En caso de enfermedades neurodegenerativas, la pérdida de neuronas afectadas conduce a
25 disfunción cognitiva y/o motora. Una función directa de TAU en la aparición de enfermedad se ha establecido inequívocamente por la elucidación de mutaciones familiares en TAU que parecen ser responsables de una forma muy temprana y algunas veces agresiva de la tauopatía. Tales mutaciones comprenden cambios en la secuencia de aminoácidos de TAU que promueven la agregación tóxica y así provocan la pérdida de integridad celular.

30 Actualmente no están disponibles tratamientos dirigidos a suprimir la patología de TAU citotóxica. Los tratamientos actualmente usados para la enfermedad de Alzheimer ofrecen un pequeño beneficio sintomático, pero no están disponibles tratamientos para retardar o detener la progresión de la enfermedad. Así, hay una necesidad en la materia de diseñar nuevos fármacos para tratamientos terapéuticos que se dirijan al mecanismo molecular subyacente de las patologías relacionadas con TAU tales como enfermedad de Alzheimer, o al menos retarden la aparición de las manifestaciones más incapacitantes de la misma.

35 La α -sinucleína es una proteína neuronal que originalmente se ha asociado a plasticidad neuronal durante el aprendizaje del canto del diamante mandarín. Aunque su función al nivel molecular es actualmente muy imprecisa, parece tener bi-capa lipídica (o membrana) con propiedades de unión importantes para preservar el apropiado transporte de vesículas neurotransmisoras a los extremos axonales de neuronas supuestamente para garantizar la apropiada señalización en la sinapsis. Aparte de su función fisiológica en células cerebrales, la α -sinucleína humana también posee características patológicas que subyacen a una multitud de enfermedades neurodegenerativas que incluyen enfermedad de Parkinson, enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal, atrofia multisistémica y enfermedad de Alzheimer. Estos trastornos neurológicos se caracterizan por la presencia de polímeros o agregados de α -sinucleína insolubles que normalmente residen dentro de células
40 neuronales, aunque en el caso de la α -sinucleína de la enfermedad de Alzheimer (o fragmentos proteolíticos de la misma) constituye el componente no amiloide de "placas de amiloide- β " extracelulares. Se cree ampliamente que las propiedades amiloidogénicas de la α -sinucleína rompen la integridad celular, conduciendo al mal funcionamiento o la muerte de neuronas afectadas, produciendo deterioro cognitivo y/o motor como se encuentra en pacientes que padecen tales enfermedades. La agregación de α -sinucleína está actualmente muy poco definida, pero constituye lo más probablemente un proceso multi-etapa en el que la auto-polimerización de α -sinucleína en agregados insolubles va precedida de la formación de protofibrillas solubles de monómeros de α -sinucleína. La auto-asociación puede ser desencadenada por la formación de conformaciones alternativas de monómeros de α -sinucleína con alta tendencia a polimerizar. Varios estudios usando líneas celulares neuronales o animales enteros han mostrado que la formación de especies reactivas de oxígeno (en lo sucesivo abreviadas ROS) parece estimular la amiloidogénesis
45 de α -sinucleína perjudicial. Por ejemplo, paraquat (un agente que estimula la formación de ROS dentro de la célula) ha sido reconocido como un estimulante de la agregación de α -sinucleína. Al igual que en animales, se cree que la exposición a paraquat induce la formación de inclusiones de sinucleína, y por consiguiente la neurodegeneración, especialmente de neuronas dopaminérgicas en seres humanos. Parece que las neuronas dopaminérgicas son particularmente sensibles debido a que, por una parte, el simultáneo metabolismo de la dopamina puede contribuir

significativamente a la carga de estrés oxidativo, pero puede, por otra parte, producir la estabilización cinética de especies de α -sinucleína protofibrilares altamente tóxicas por dopamina (o sus derivados metabólicos). La enfermedad de Parkinson se caracteriza por una pérdida selectiva de células dopaminérgicas de la *substantia nigra* y, por tanto, el tratamiento de animales (o células neuronales) con paraquat es un sistema experimental bien aceptado común para estudiar sinucleopatías, en particular enfermedad de Parkinson.

Aparte de ROS, también se han identificado mutaciones en la región codificante del gen de α -sinucleína como estimulantes de la auto-polimerización que producen aparición de enfermedad temprana como se observa en familias afectadas por tales mutaciones. Finalmente, la elevada expresión de α -sinucleína también promueve la aparición temprana de enfermedad como se demuestra por una duplicación o triplicación del gen de α -sinucleína en el genoma de algunos individuos. El mecanismo molecular por el que la auto-asociación de α -sinucleína desencadena la degeneración celular es actualmente muy desconocido. Aunque se ha especulado que agregados insolubles afectan la integridad celular, recientemente se ha sugerido que los productos intermedios protofibrilares solubles del proceso de agregación son particularmente tóxicos para la célula, a diferencia de fibrillas insolubles maduras que pueden ser productos finales inertes o pueden incluso servir de reservorios citoprotectores de especies solubles por lo demás perjudiciales. Intentos terapéuticos para inhibir la formación de agregados insolubles pueden, por tanto, ser conceptualmente erróneos, posiblemente incluso promoviendo el progreso de enfermedad.

Mientras que la identificación de mutaciones de α -sinucleína patológicas reveló inequívocamente un factor causante de una multitud de trastornos neurodegenerativos, actualmente no están disponibles tratamientos que aseguran la supresión de la amiloidogénesis de α -sinucleína tóxica. Solo existen tratamientos sintomáticos de enfermedad de Parkinson, que tienen como objetivo, por ejemplo, aumentar los niveles de dopamina con el fin de reponer su nivel reducido debido a la degeneración de neuronas dopaminérgicas, por ejemplo administrando L-DOPA o inhibidores de la rotura de dopamina. Aunque tales tratamientos suprimen los síntomas de la enfermedad de algún modo, son solo temporalmente eficaces y ciertamente no ralentizan la degeneración neuronal en curso.

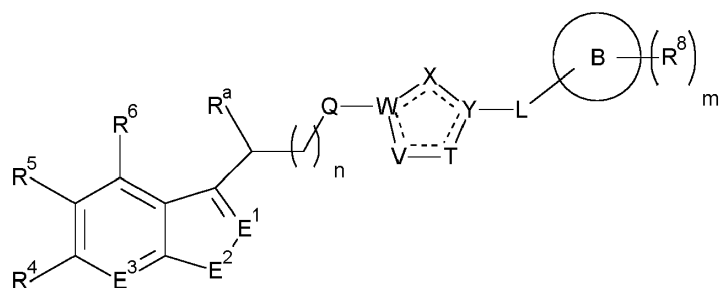
Así, hay una necesidad en la materia de diseñar nuevos fármacos para los tratamientos terapéuticos que se dirigen al mecanismo molecular subyacente de patologías relacionadas con α -sinucleína con el fin de reducir la muerte celular neuronal y/o degeneración.

También es sabido por el experto en la materia que las propiedades fisicoquímicas de los fármacos conocidos, además de sus propiedades de ADME-Tox (administración, distribución, metabolismo, eliminación), pueden limitar o prohibir su uso en el tratamiento de enfermedades. Por tanto, un problema de los fármacos existentes que puede ser vencido con los compuestos de la invención puede seleccionarse de propiedades fisicoquímicas o de ADME-Tox malas o inadecuadas tales como solubilidad, logP, inhibición de CYP, estabilidad hepática, estabilidad plasmática, entre otras.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se basa en el inesperado hallazgo de que al menos uno de los problemas anteriormente mencionados puede resolverse por una novedosa clase de compuestos. La presente invención proporciona compuestos que son útiles para prevenir o tratar trastornos neurodegenerativos, especialmente tauopatías. La presente invención demuestra que estos compuestos inhiben eficientemente la toxicidad inducida por la agregación de tau que es responsable de la neurodegeneración. Por tanto, estos compuestos novedosos constituyen una clase útil de compuestos que puede usarse en el tratamiento y/o prevención de trastornos neurodegenerativos en animales, más específicamente en seres humanos.

Un primer aspecto de la presente invención, por tanto, proporciona compuestos según la fórmula (AA1),

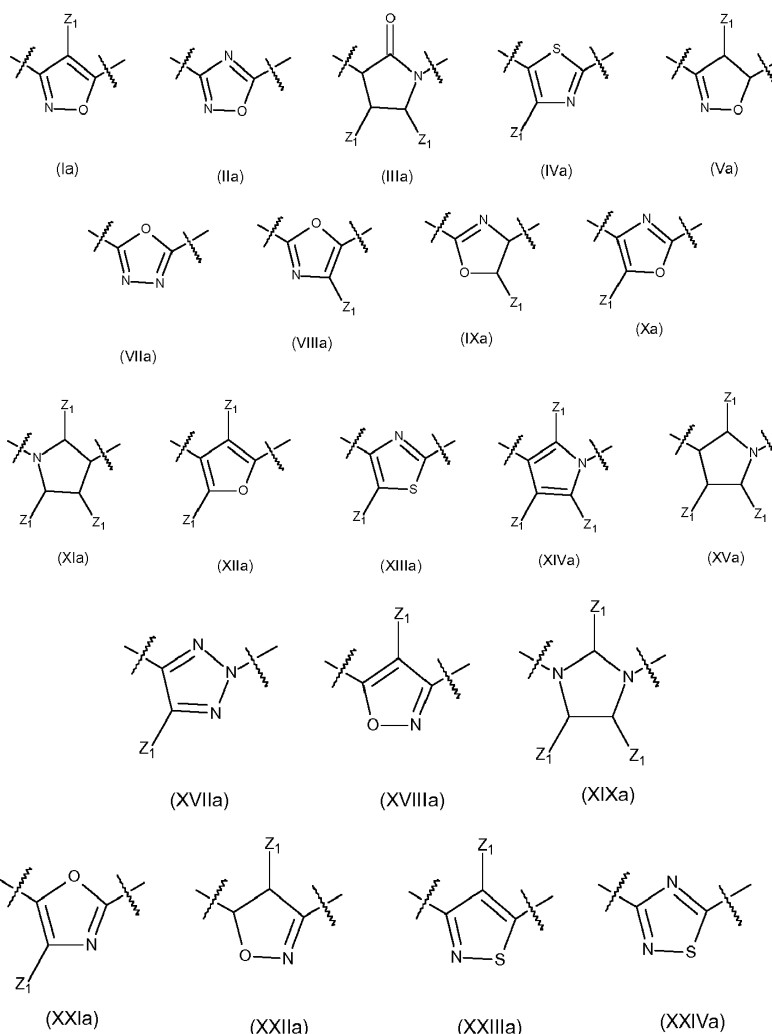


(AA1)

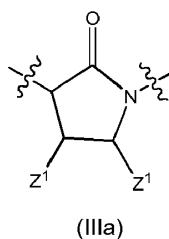
en la que

- cada línea de puntos representa individualmente un doble enlace opcional, en el que como máximo dos líneas de puntos seleccionadas de las cinco líneas de puntos son un doble enlace;
- E¹ está seleccionado independientemente de CR¹; y N;

- E² está seleccionado independientemente de NR²; y O;
- E³ está seleccionado independientemente de CR³; y N;
- R^a es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^b para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N, preferentemente un anillo de piperidina;
- 5 - R^b es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^a para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N, preferentemente un anillo de piperidina;
- Q está seleccionado independientemente de NR^b-C(O); C(O); y C(O)NH;
- cada R¹, R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquilenilo; arilalquenilenilo; arilalquinilenilo; heterociclo-alquilenilo; heterociclo-alquenilenilo; heterociclo-alquinilenilo;
- 10 * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquilenilo, arilalquenilenilo, arilalquinilenilo, heterociclo-alquilenilo, heterociclo-alquenilenilo o heterociclo-alquinilenilo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- 15 * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquilenilo, arilalquenilenilo, arilalquinilenilo, heterociclo-alquilenilo, heterociclo-alquenilenilo o heterociclo-alquinilenilo puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- 20 * y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquilenilo, arilalquenilenilo, arilalquinilenilo, heterociclo-alquilenilo, heterociclo-alquenilenilo o heterociclo-alquinilenilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;
- R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquilenilo; arilalquenilenilo; arilalquinilenilo; heterociclo-alquilenilo; heterociclo-alquenilenilo; heterociclo-alquinilenilo;
- 25 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquilenilo, arilalquenilenilo, arilalquinilenilo, heterociclo-alquilenilo, heterociclo-alquenilenilo o heterociclo-alquinilenilo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- 30 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquilenilo, arilalquenilenilo, arilalquinilenilo, heterociclo-alquilenilo, heterociclo-alquenilenilo o heterociclo-alquinilenilo puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- 35 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquilenilo, arilalquenilenilo, arilalquinilenilo, heterociclo-alquilenilo, heterociclo-alquenilenilo o heterociclo-alquinilenilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- n está seleccionado de 0; 1 o 2;
- 40 - L está seleccionado independientemente de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquilenilo C₁₋₆; alquenilenilo C₁₋₆; alquinilenilo C₁₋₆;
- * en el que cada uno de dicho alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₁₋₆ o alquinilenilo C₁₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en O, S y N, y en el que cada uno de dicho alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₁₋₆ o alquinilenilo C₁₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido;
- 45 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₁₋₆ o alquinilenilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar un C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- y cada uno de X, Y, T, W y V está seleccionado independientemente de -CZ¹H-; -CZ¹-; -C-; -N-; NR¹⁰; -O-; -S-; o -CO-; y forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa) o (XXIVa),
- 50



5 ;
 o en las que L es un enlace sencillo; y X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos un ciclo de fórmula (IIIa),



10 en la que el lado izquierdo de la fórmula (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa), (XXIVa) está unido a Q y el lado derecho de la misma está unido a L;

- B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; y heterociclo;
- m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;
- R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;

* en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;

* y en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con Z;

* y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

5 - cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;

- cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; y Z;

- cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;

10 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

15 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;

20 - cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;

* y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

25 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

30 - cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;

* y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

35 * y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

* y en la que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido;

40 e isómeros (en particular estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros), solvatos, hidratos o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, con la condición de que dicho compuesto no sea:

- N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(4-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida;

- 1-(4-etilfenil)-N-(2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida;

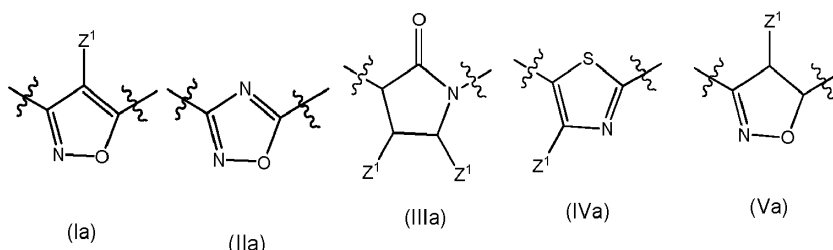
1-(4-clorofenil)-N-(2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil)-2-oxo-3-pirrolidin-carboxamida.

45 En otra realización particular de la presente invención, L está seleccionado de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquileno C₁₋₃; alquenileno C₁₋₃; alquinileno C₁₋₃; todavía más en particular L está seleccionado de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquileno C₁₋₂; alquenileno C₁₋₂; alquinileno C₁₋₂; todavía más en particular L está seleccionado de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; y -CH₂-; todavía aún más en particular L es -CH₂-.

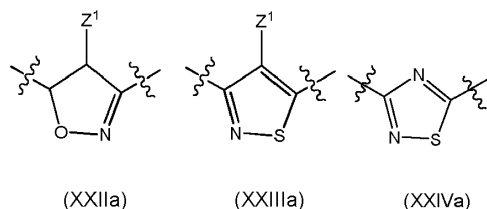
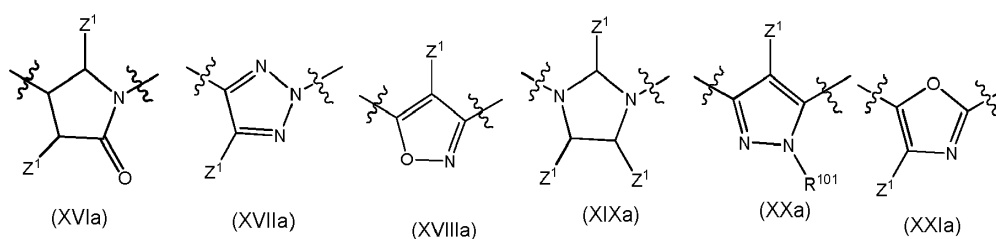
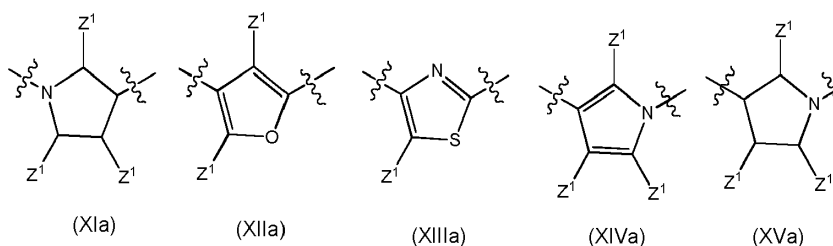
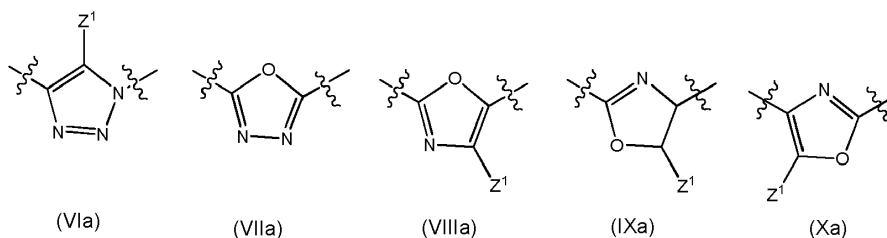
En otra realización particular, los compuestos de la invención no están seleccionados de N-[2-(5-cloro-2-metil-1H-indol-3-il)etil]-1-(tetrahidro-2-furanilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

En otra realización particular, R⁵ es halógeno. En otra realización más particular, R⁵ puede no ser Cl, mientras que R² es Me.

- 5 En una realización particular de la presente invención y de todas las fórmulas en el presente documento, cada uno de X, Y, T, W y V está seleccionado independientemente de -CZ¹H-; -CZ¹-; -C-; -N-; NR¹⁰¹; -O-; -S-; o -CO-; y forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa) o (XXIVa):



10



- 15 En otra realización particular, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (AA1), o un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo en la que

- cada línea de puntos representa individualmente un doble enlace opcional, en el que como máximo dos líneas de puntos seleccionadas de las cinco líneas de puntos son un doble enlace;
- E¹ está seleccionado independientemente de CR¹; y N;

- 20 - E² está seleccionado independientemente de NR²; y O;

- E³ está seleccionado independientemente de CR³; y N;
- Q está seleccionado independientemente de NR^b-C(O); C(O); y C(O)NH;
- R^a es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^b para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N;
- 5 - R^b es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^a para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N;
- cada R¹, R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; heterociclo-alquinileno;
- 10
- * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- 15
- * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 20
- R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;
- R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; heterociclo-alquinileno;
- 25
- * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- 30
- * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- 35
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- n está seleccionado de 0; 1 o 2;
- B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; y heterociclo;
- 40
- m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;
- R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- 45
- * en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- * y en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 50

- cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; y Z;
- 5 - cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalquino; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino;
- * y en el que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueno(eno) o alquino(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 10 style="padding-left: 20px;">* y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;
- 15 - cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalquino; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino;
- * y en el que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueno(eno) o alquino(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 20 style="padding-left: 20px;">* y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 25 - cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalquino; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino;
- * y en los que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueno(eno) o alquino(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 30 style="padding-left: 20px;">* y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 35 style="padding-left: 20px;">* y en la que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido;
- en el que L está seleccionado independientemente de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alqueno C₁₋₆; alqueno C₁₋₆; alquino C₁₋₆;
- * en el que cada uno de dicho alqueno C₁₋₆, alqueno C₁₋₆ o alquino C₁₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en S y N, y en el que cada uno de dicho alqueno C₁₋₆, alqueno C₁₋₆ o alquino C₁₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido;
- 40 style="padding-left: 20px;">* y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alqueno C₁₋₆, alqueno C₁₋₆ o alquino C₁₋₆ puede oxidarse para formar un C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 45 - y cada uno de X, Y, T, W y V está seleccionado independientemente de -CZ¹H-; -CZ¹-; -C-; -N-; NR¹⁰¹; -O-; -S-; o -CO-; y forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa) o (XXIVa) como se describe en el presente documento.
- 50 En otra realización particular de la presente invención, L es una cadena de unión sin ramificar lineal de átomos que unen B con el anillo de cinco miembros, por el que dicha cadena de unión lineal de átomos tiene como máximo tres, más específicamente dos, todavía más específicamente un átomo de longitud, por el que dichos átomos están seleccionados de C, O y N.

En otra realización particular de la presente invención, L está seleccionado de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquilenilo C₁₋₃; alquenileno C₁₋₃; alquinileno C₁₋₃; todavía más en particular L está seleccionado de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquilenilo C₁₋₂; alquenileno C₁₋₂; alquinileno C₁₋₂; todavía más en particular L está seleccionado de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; y -CH₂-; todavía aún más en particular L es -CH₂-.

- 5 En otra realización particular, los compuestos de la invención no están seleccionados de N-[2-(5-cloro-2-metil-1H-indol-3-il)etil]-1-(tetrahidro-2-furanilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

En otra realización particular, L es un enlace sencillo o no está presente para una selección de compuestos por el que X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos las fórmulas descritas en el presente documento, tal como para la fórmula (III).

- 10 En otra realización particular, R⁵ es halógeno. En otra realización más particular, R⁵ puede no ser Cl, mientras que R¹ es Me.

En otra realización particular, específicamente cuando cada uno de X, Y, T, W y V formen con las líneas de puntos la fórmula (VI), el sustituyente Z¹ en tal fórmula (VI) está seleccionado de hidrógeno. En otra realización particular, cada uno de X, Y, T, W y V puede no formar con las líneas de puntos la fórmula (VI). En otra realización particular, cada uno de X, Y, T, W y V puede no formar con las líneas de puntos la fórmula (IV), (XVI) o (XX).

- 15 En otra realización particular, cada uno de X, Y, T, W y V está seleccionado independientemente de -CZ¹H-; -CZ¹-; -C-; -N-; NR¹⁰¹-; -O-; -S-; o -CO-; y forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IIIa), (Va), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa) o (XXIVa), más en particular que tienen una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (Va), (XVIIIa), (XXIIa), (XXIIIa) o (XXIVa) como se describe en el presente documento.

- 20 En una realización particular, cada R¹, R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; y alquinilo. Más en particular, cada R¹, R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; alquilo; alquenilo; y alquinilo.

En otra realización particular, R¹ es hidrógeno o alquilo, más en particular es hidrógeno. En otra realización particular, R² es hidrógeno o alquilo, todavía más en particular es hidrógeno. En otra realización particular, R³ es hidrógeno. En otra realización particular, R⁴ es hidrógeno. En otra realización particular, R⁶ es hidrógeno.

- 30 En otra realización particular, R³, R⁴ y R⁶ son hidrógeno.

En otra realización particular, R¹ y R² son cada uno hidrógeno cuando X, Y, T, W y V forman el ciclo de fórmulas (VI), (XVI) o (XX).

- 35 En otra realización particular, R⁸ no está seleccionado de -NHC(O)R¹⁰. En otra realización particular, R⁸ no es 2-metilentetrahidrofuranilo. En otra realización particular, R⁸ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N; y en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con Z; y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede oxidarse para formar un C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂.

- 40 En otra realización particular, R⁸ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; -NR¹²R¹³; -ciano. En otra realización particular, R⁸ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo lineal; alquenilo lineal; alquinilo lineal; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; -NR¹²R¹³; -ciano. En otra realización particular, R⁸ no comprende una estructura de anillo cíclico (por ejemplo, seleccionada de alquilo cíclico, alquenilo cíclico, alquinilo cíclico, arilo o heterociclo). En una realización particular, R⁸ es halógeno, todavía más en particular es flúor.

En otra realización particular, R⁸ no es 2-metilentetrahidrofuranilo y R² es hidrógeno cuando X, Y, T, W y V forman el ciclo de fórmula (VI).

En otra realización particular, m es 2.

- 50 En otra realización más particular, los compuestos de la invención comprenden como máximo tres sistemas de anillos monocíclicos o condensados cíclicos seleccionados de arilo o heterociclo. En otra realización más particular, los compuestos de la invención comprenden como máximo sistemas de anillos, por lo que dichos tres sistemas de anillos consisten en:

- indol;

- el anillo de cinco miembros que comprende X, Y, T, W y V; y
- B.

En otra realización particular, cada uno de X, Y, T, W y V está seleccionado independientemente de -CZ¹H-; -CZ¹-; -C-; -N-; NR¹⁰¹; -O-; -S-; o -CO-; y forman uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural seleccionada de (Ia), (IIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa) o (XXIVa): en las que

- Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo y Z;
- Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N; y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;
- cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N; y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo;

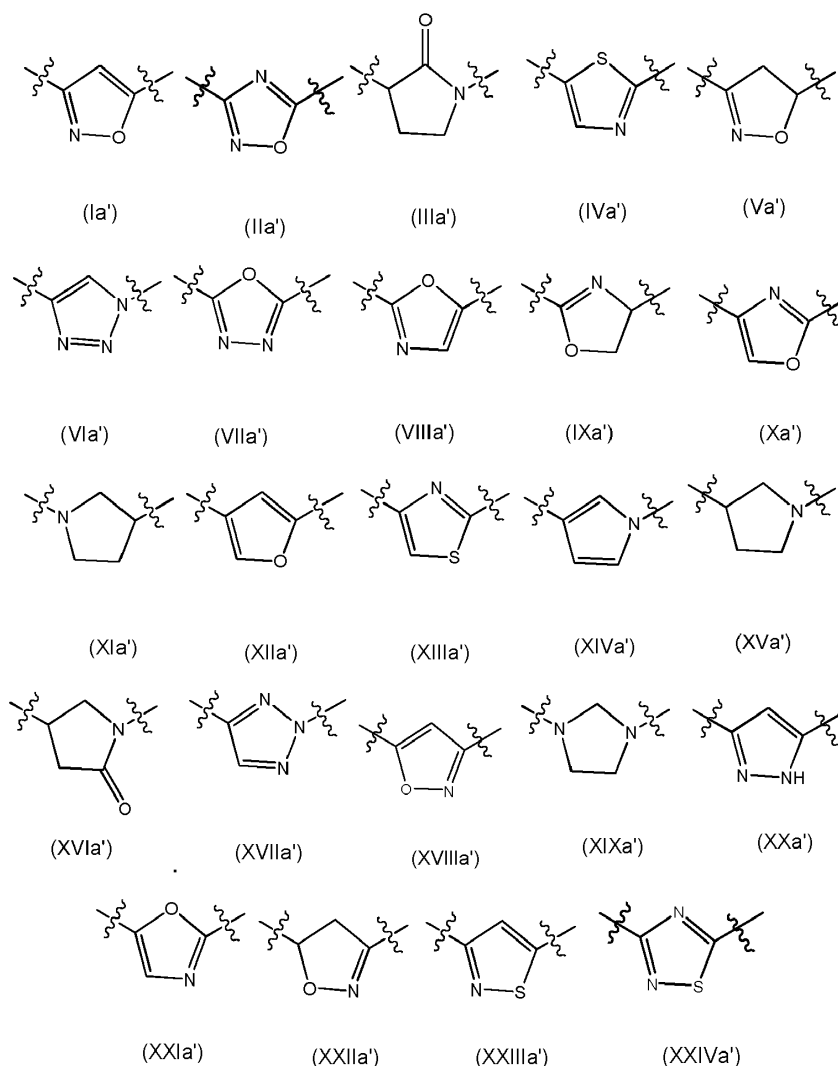
en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquilo, alquenilo o alquinilo, dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N; y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂.

En otra realización particular, cada uno de X, Y, T, W y V está seleccionado independientemente de -CZ¹H-; -CZ¹-; -C-; -N-; NR¹⁰¹; -O-; -S-; o -CO-; y forman uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural seleccionada de (Ia), (IIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa) o (XXIVa): en las que

- Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N; y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;
- cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N; y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo;

en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquilo, alquenilo o alquinil, dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N; y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂.

En otra realización particular, cada uno de X, Y, T, W y V está seleccionado independientemente de -CH₂-; -CH-; -C-; -N-; NH; -O-; -S-; o -CO- y forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia'), (IIa'), (IIIa'), (Va'), (VIIa'), (VIIIa'), (IXa'), (Xa'), (XIa'), (XIIa'), (XIIIa'), (XIVa'), (XVa'), (XVIa'), (XVIIa'), (XVIIIa'), (XIXa'), (XXa'), (XXIa'), (XXIIa'), (XXIIIa') o (XXIVa'):



5

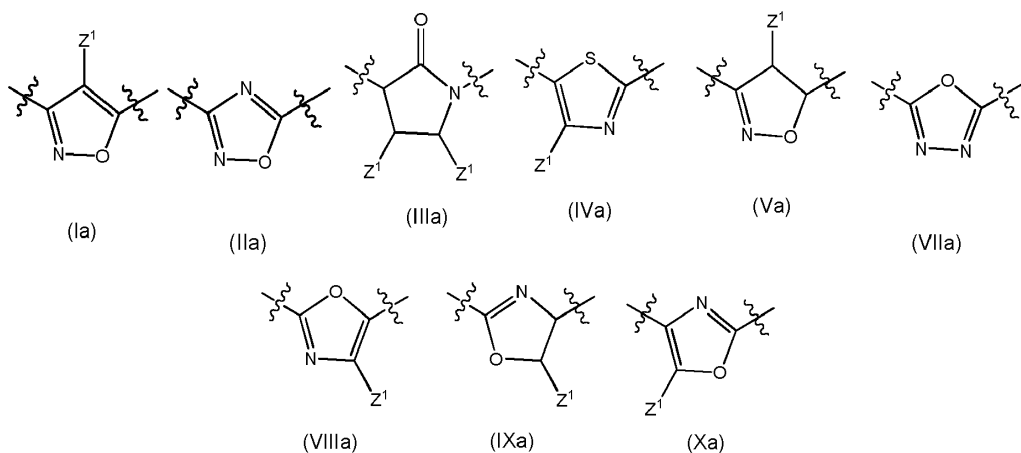
En una realización, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (AA1), o un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo, en la que

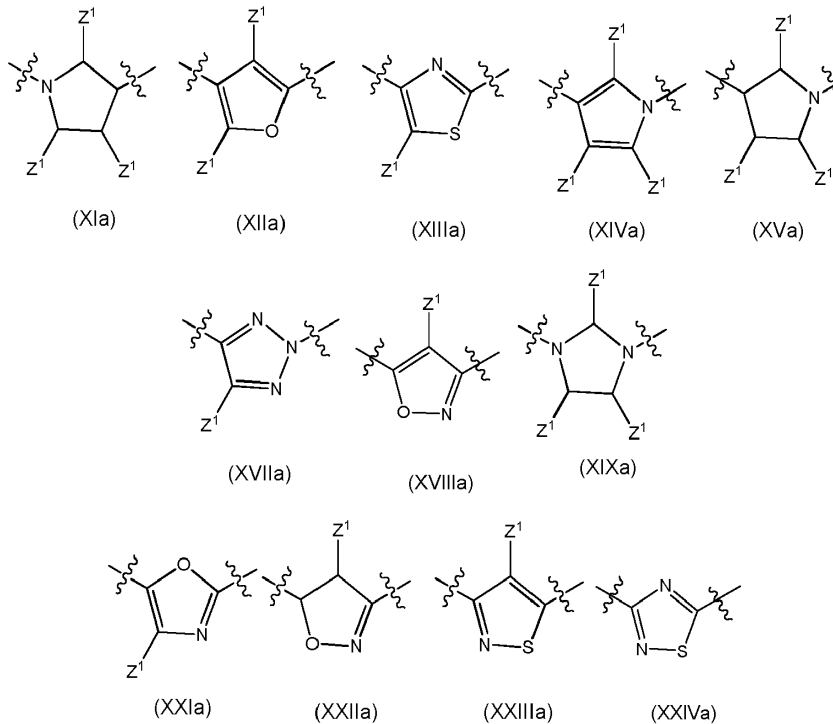
- cada línea de puntos representa individualmente un doble enlace opcional, en el que como máximo dos líneas de puntos seleccionadas de las cinco líneas de puntos son un doble enlace;
- 10 - E^1 está seleccionado independientemente de CR^1 ; y N;
- E^2 está seleccionado independientemente de NR^2 ; y O;
- E^3 está seleccionado independientemente de CR^3 ; y N;
- Q está seleccionado independientemente de $NR^b-C(O)$; $C(O)$; y $C(O)NH$;
- 15 - R^a es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^b para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N;
- R^b es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^a para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N;
- 20 - cada R^1 , R^3 , R^4 y R^6 está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; heterociclo-alquinileno;

* y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluye

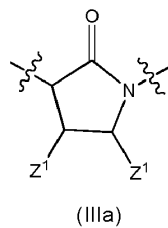
- opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- 5 * y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;
- 10 - R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; heterociclo-alquinileno;
- 15 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- 20 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 25 - n está seleccionado de 0; 1 o 2;
- B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; y heterociclo;
- m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;
- 30 - R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- * en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- 35 * y en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- 40 - cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; y Z;
- cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;
- 45 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 50

- cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;
- cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;
- 5 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 10 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;
- 15 * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 20 * y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- * y en la que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido;
- en la que L está seleccionado independientemente de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquileno C₁₋₆; alquenileno C₁₋₆; alquinileno C₁₋₆;
- 25 * en el que cada uno de dicho alquileno C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en S y N, y en el que cada uno de dicho alquileno C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido;
- 30 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileno C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ puede oxidarse para formar un C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- y cada uno de X, Y, T, W y V está seleccionado independientemente de -CZ¹H-; -CZ¹-; -C-; -N-; NR¹⁰¹; -O-; -S-; o -CO-; y forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa) o (XXIVa),
- 35





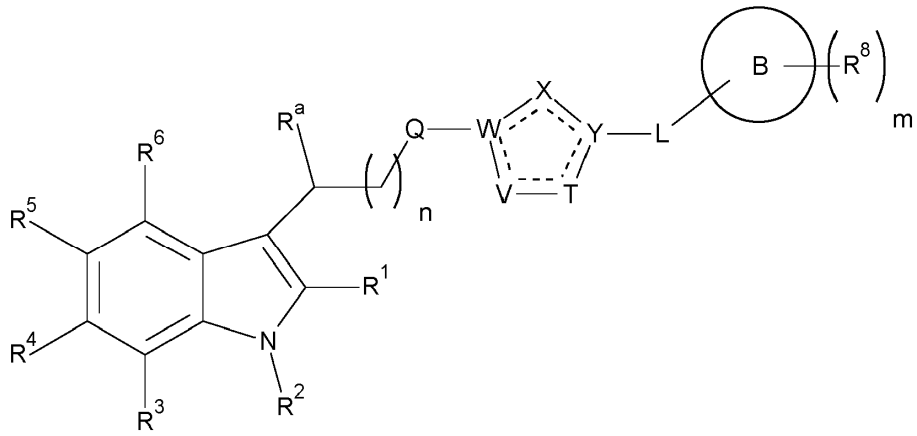
- 5 - o en las que L está seleccionado de un enlace sencillo; y X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos un ciclo de fórmula (IIIa),



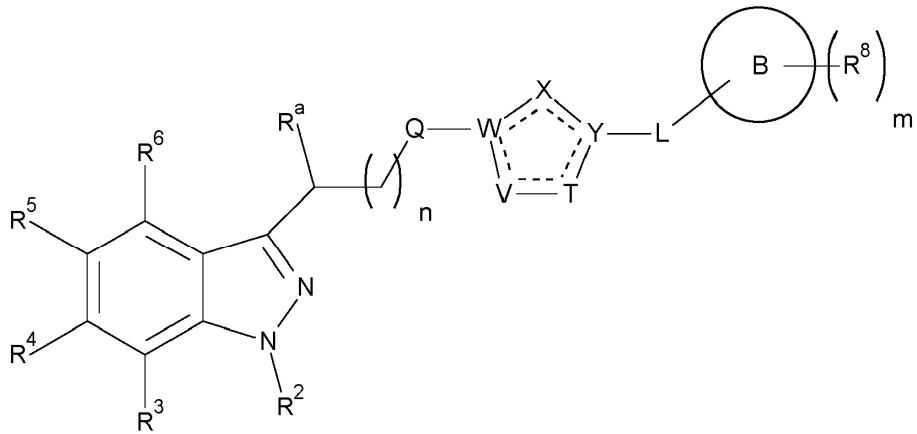
en la que el lado izquierdo de la fórmula (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa), (XXIVa) está unido a Q y el lado derecho de la misma está unido a L; o un solvato, hidrato o sal de los mismos.

- 10 En una realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según la fórmula (AA1) u otras fórmulas en el presente documento, en las que E¹ es CR¹, E² es NR² y E³ es CR³; o E¹ es N, E² es NR² y E³ es CR³; o E¹ es CR¹, E² es NR² y E³ es N; o E¹ es CR¹, E² es O y E³ es CR³.

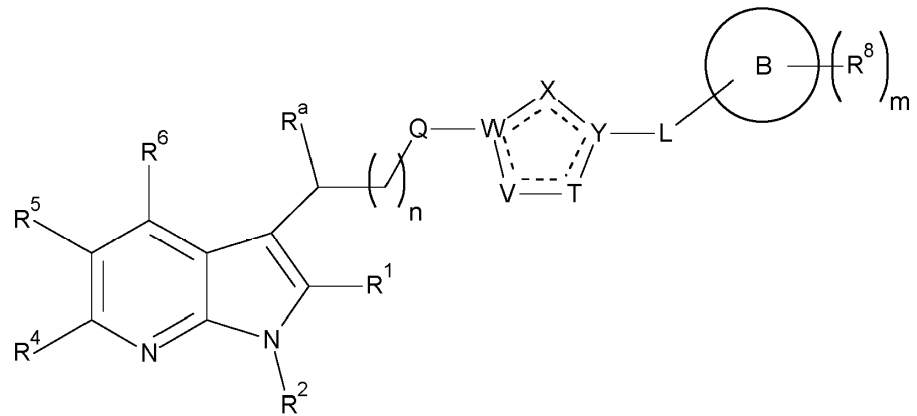
En una realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas (AA2), (AA3) o (AA4):



(AA2)



(AA3)

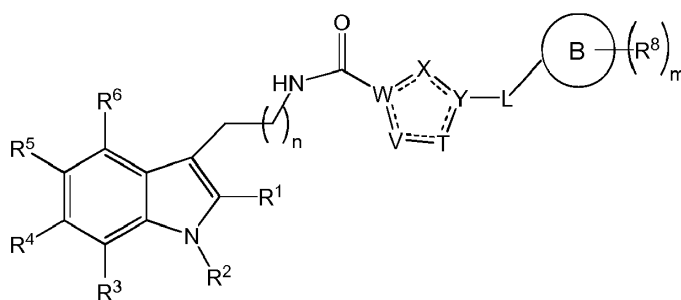


(AA4)

5 en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R^a, Q, W, X, Y, V, T, L, B, m, n tienen el mismo significado que el definido en el presente documento.

En otra realización particular de la invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (AA2), (AA3) o (AA4), en las que Q es NR^b-C(O). En otra realización más particular, tanto R^a como R^b son hidrógeno.

En una realización más particular, por tanto, la presente invención proporciona compuestos según la fórmula (A1),



(A1)

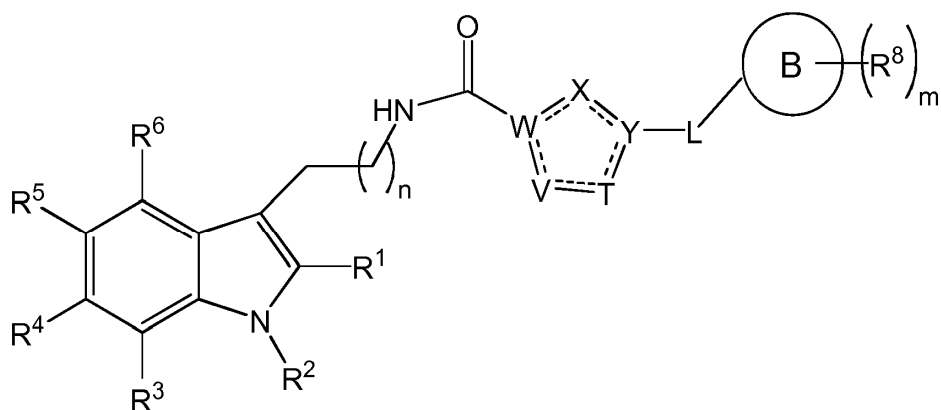
en la que

- cada línea de puntos representa individualmente un doble enlace opcional, en el que como máximo dos líneas de puntos seleccionadas de las cinco líneas de puntos son un doble enlace;
- 5 - cada R^1 , R^3 , R^4 y R^6 está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileo; arilalquinileo; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileo; heterociclo-alquinileo; R⁵ está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileo; arilalquinileo; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileo; heterociclo-alquinileo;
- 10
- 15 * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileo, arilalquinileo, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileo, arilalquinileo, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- 20
- * y en los que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileo, arilalquinileo, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 25
- R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;
- n está seleccionado de 0; 1 o 2;
- L está seleccionado independientemente de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquileo C₁₋₆; alquenileo C₁₋₆; alquinileo C₁₋₆;
- 30 * en el que cada uno de dicho alquileo C₁₋₆, alquenileo C₁₋₆ o alquinileo C₁₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en O, S y N, y en el que cada uno de dicho alquileo C₁₋₆, alquenileo C₁₋₆ o alquinileo C₁₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido;
- * y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileo C₁₋₆, alquenileo C₁₋₆ o alquinileo C₁₋₆ pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; y
- 35
- cada uno de X, Y, T, W y V está seleccionado independientemente de -CZ¹H-; -CZ¹-; NR¹⁰; -O-; -S-; o -CO-; para formar con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIIa), (XVIIIa), o (XIXa),
- o en la que L es un enlace sencillo; y X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos un ciclo de fórmula (IIIa),
- 40 - B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; y heterociclo;
- m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;

- R^8 está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alqueno; alquino; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- 5 * en el que dicho alquilo, alqueno y alquino incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- * y en el que dicho alquilo, alqueno y alquino puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno y alquino pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 10 - cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; y Z;
- cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalqueno; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno o heterociclo-alqueno;
- 15 * y en el que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalqueno, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alqueno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueno(eno) o alquil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 20 * y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalqueno, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alqueno pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;
- 25 - cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalqueno; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno o heterociclo-alqueno;
- * y en el que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalqueno, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alqueno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueno(eno) o alquil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 30 * y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalqueno, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alqueno pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 35 - cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalqueno; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno o heterociclo-alqueno;
- * y en los que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalqueno, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alqueno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueno(eno) o alquil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- * y en los que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalqueno, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alqueno pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 45 * y en la que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido;

50 e isómeros (en particular estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros), solvatos, hidratos o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

En una realización más particular, por tanto, la presente invención proporciona compuestos según la fórmula (A1)



(A1)

en la que

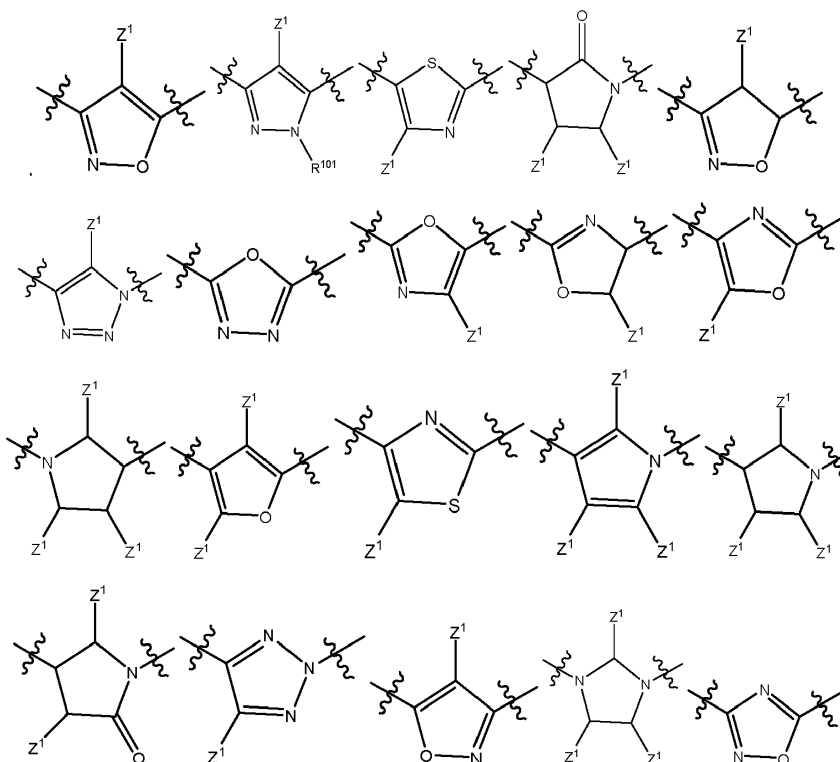
- cada línea de puntos representa individualmente un doble enlace opcional, en el que como máximo dos líneas de puntos seleccionadas de las cinco líneas de puntos son un doble enlace;
- 5 - cada R^1 , R^3 , R^4 y R^6 está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquilenilo; arilalquenilenilo; arilalquinilenilo; heterociclo-alquilenilo; heterociclo-alquenilenilo; heterociclo-alquinilenilo; R^5 está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquilenilo; arilalquenilenilo; arilalquinilenilo; heterociclo-alquilenilo; heterociclo-alquenilenilo; heterociclo-alquinilenilo;
- 10 - * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquilenilo, arilalquenilenilo, arilalquinilenilo, heterociclo-alquilenilo, heterociclo-alquenilenilo o heterociclo-alquinilenilo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- 15 - * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquilenilo, arilalquenilenilo, arilalquinilenilo, heterociclo-alquilenilo, heterociclo-alquenilenilo o heterociclo-alquinilenilo puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- 20 - * y en los que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquilenilo, arilalquenilenilo, arilalquinilenilo, heterociclo-alquilenilo, heterociclo-alquenilenilo o heterociclo-alquinilenilo pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 25 - R^2 está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;
- n está seleccionado de 0; 1 o 2;
- L está seleccionado independientemente de no está presente; -O-; -NR¹⁰-; alquilenilo C₁₋₆; alquenilenilo C₁₋₆; alquinilenilo C₁₋₆;
- 30 - * en el que cada uno de dicho alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₁₋₆ o alquinilenilo C₁₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en O, S y N, y en el que cada uno de dicho alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₁₋₆ o alquinilenilo C₁₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido;
- 35 - * y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₁₋₆ o alquinilenilo C₁₋₆ pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada uno de X, Y, T, W y V está seleccionado independientemente de -CZ¹H-; -CZ¹-; NR¹⁰¹; -O-; -S-; o -CO-; para formar con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIIa), (XVIIIa), o (XIXa),
- o en las que L es un enlace sencillo; y X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos un ciclo de fórmula (IIIa),

- B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; y heterociclo;
- m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;
- 5 - R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
 - * en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
 - * y en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
 - 10 * y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo y alquinilo pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- 15 - cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y Z;
- cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;
 - * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
 - * y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
 - 20
 - 25
- cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;
- cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;
 - * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
 - * y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
 - 30
 - 35
- cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;
 - * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
 - * y en los que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
 - 40
 - 45
- * y en la que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido;
- 50

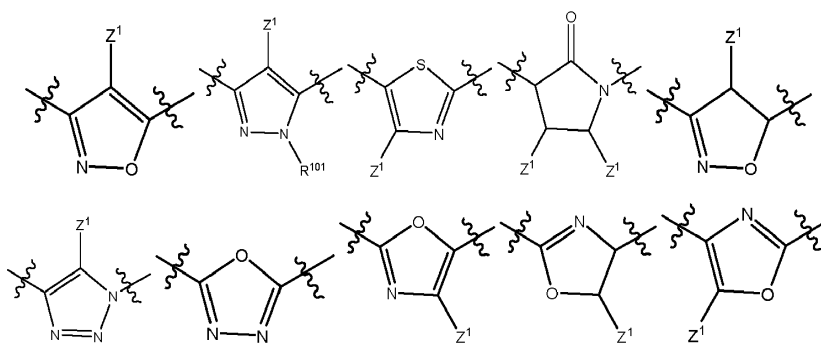
e isómeros (en particular estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros), solvatos, hidratos o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

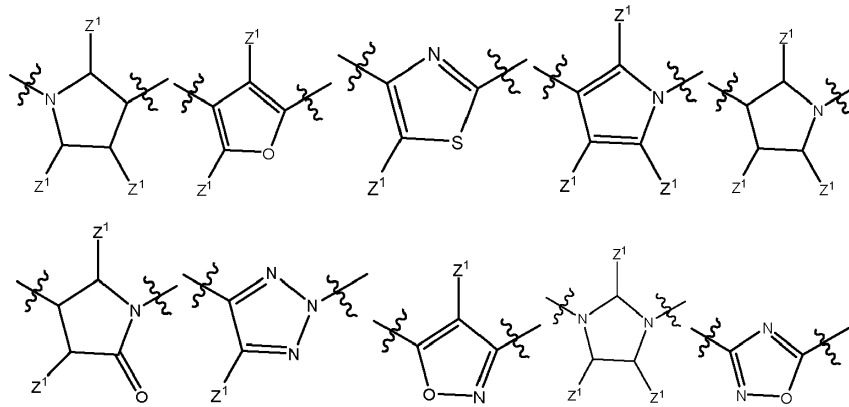
En una realización todavía más particular, los compuestos de la invención tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (AA2) (AA3), (AA4) o (A1) o cualquier subgrupo de las mismas, por el que V es N. Todavía más en particular, los compuestos de la invención tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (AA2) (AA3), (AA4) o (A1) o cualquier subgrupo de las mismas, por el que T es O. En una realización todavía más particular, los compuestos de la invención tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (AA2) (AA3), (AA4) o (A1) o cualquier subgrupo de las mismas, por el que V es N y T es O. En otra realización más particular, los compuestos de la invención tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (AA2) (AA3), (AA4) o (A1) o cualquier subgrupo de las mismas, por el que W y Y son C.

En una realización particular de la invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (AA2) (AA3), (AA4) o (A1) o cualquier subgrupo de las mismas, en las que las líneas de puntos y X, Y, T, W y V están seleccionados de -CZ¹H-; -CZ¹-; -C-; -N-; NR¹⁰¹; -O-; -S-; o -CO-; para formar uno de los siguientes ciclos:

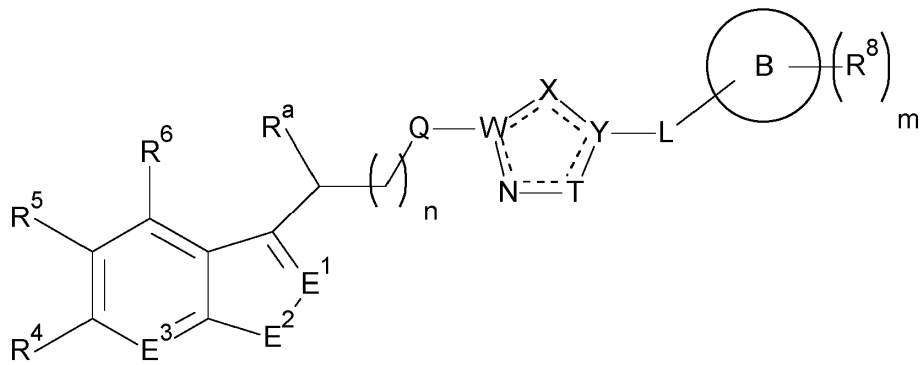


En una realización particular de la invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (AA2) (AA3), (AA4) o (A1) o cualquier subgrupo de las mismas, en las que las líneas de puntos y X, Y, T, W y V están seleccionados de -CZ¹H-; -CZ¹-; NR¹⁰¹; -O-; -S-; o -CO-; para formar uno de los siguientes ciclos:

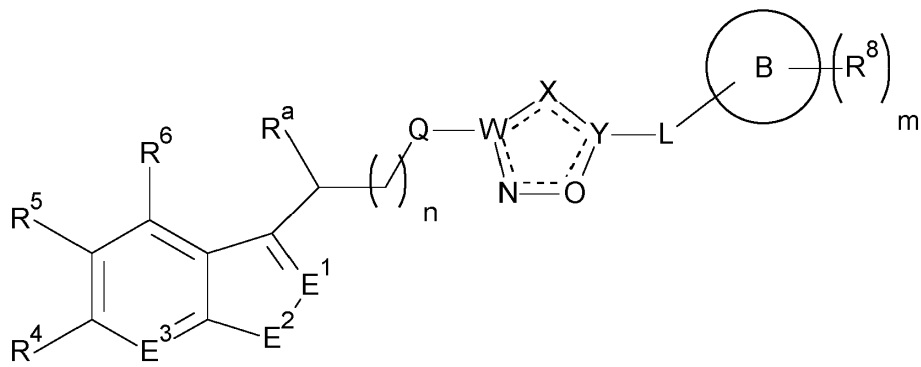




En otra realización preferida, los compuestos tienen una estructura según la fórmula (A2), (A2'), (AB2) o (AB2');

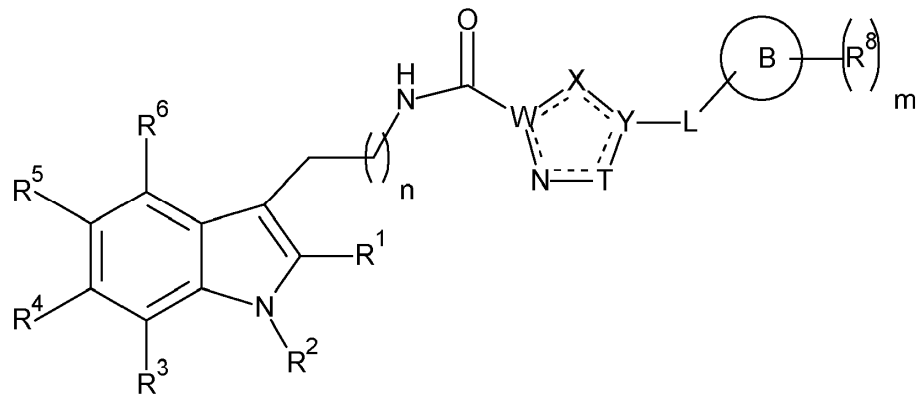


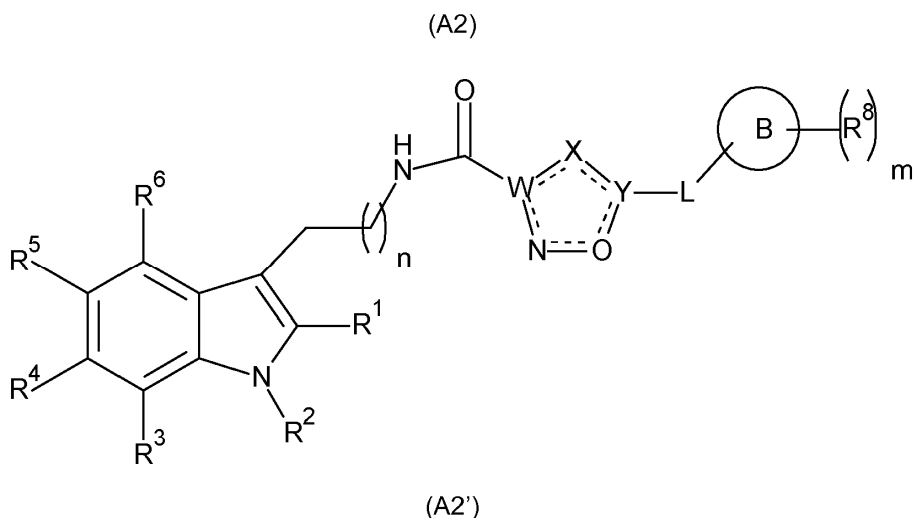
(AB2)



(AB2')

5





en las que E¹, E², E³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R^a, Q, W, X, Y, L, B, m, n tienen el mismo significado como se define en el presente documento o realizaciones descritas en el presente documento.

En otra realización, los compuestos tienen una estructura según la fórmula (A2'), en la que

- 5 - cada línea de puntos representa individualmente un doble enlace opcional, en el que como máximo dos líneas de puntos seleccionadas de las cinco líneas de puntos son un doble enlace;
- cada R¹, R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; heterociclo-alquinileno; R⁵ está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; heterociclo-alquinileno;
- 10
- 15
- * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- 20
- * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- 25
- * y en los que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;
- n está seleccionado de 0; 1 o 2;
- 30 - cada uno de X, Y y W está seleccionado independientemente de -CZ¹H-; -CZ¹-; -C-; -N-; NR¹⁰¹; -O-; -S-; o -CO-; en los que al menos uno de X, Y o W está seleccionado de -CZ¹H- o -CZ¹- o -C-; para formar con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (Va),
- L está seleccionado independientemente de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquileno C₁₋₆; alquenileno C₁₋₆; alquinileno C₁₋₆;
- 35
- * en el que cada uno de dicho alquileno C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en O, S y N, y en el que cada uno de dicho alquileno C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido;

* y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileo C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- 5 - B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; y heterociclo;
- m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;
- 10 - R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;

* en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;

* y en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con Z;

- 15 * y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo y alquinilo pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; y Z;
- 20 - cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;

- 25 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

* y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- 30 - cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;
- cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;

- 35 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

- 40 * y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;

- 45 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

- 50 * y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno,

heterociclo-alqueniлено o heterociclo-alquiniлено pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

* y en la que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido;

5 e isómeros (en particular estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros), solvatos, hidratos o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, a condición de que los compuestos no estén seleccionados de:

- * 3-Isoxazolcarboxamida, 5-ciclopropil-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-;
- * 3-Isoxazolcarboxamida, 5-(2-furanil)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-;
- * 3-Isoxazolcarboxamida, 5-[(2,4-difluorofenoxi)metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-;
- 10 * 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-(2-tienil)-;
- * 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-[[6-metil-3-piridinil]oxi]metil]-;
- * 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(5-cloro-2,7-dimetil-1H-indol-3-il)etil]-5-(4-clorofenil)-;
- * 3-Isoxazolcarboxamida, 5-(4-clorofenil)-N-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil]-;
- * 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-(4-morfolinilmetil)-;
- 15 * 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-(1-pirrolidinilmetil)-;
- * 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-fenil-.

En una realización particular, los compuestos de la invención no están seleccionados de:

- * 3-Isoxazolcarboxamida, 5-ciclopropil-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-;
- * 3-Isoxazolcarboxamida, 5-(2-furanil)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-;
- 20 * 3-Isoxazolcarboxamida, 5-[(2,4-difluorofenoxi)metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-;
- * 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-(2-tienil)-;
- * 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-[[6-metil-3-piridinil]oxi]metil]-;
- * 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(5-cloro-2,7-dimetil-1H-indol-3-il)etil]-5-(4-clorofenil)-;
- * 3-Isoxazolcarboxamida, 5-(4-clorofenil)-N-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil]-;
- 25 * 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-(4-morfolinilmetil)-;
- * 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-(1-pirrolidinilmetil)-;
- * 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-fenil-.

En otra realización, los compuestos tienen una estructura según la fórmula (A2'), en la que

- 30 - cada línea de puntos representa individualmente un doble enlace opcional, en el que como máximo dos líneas de puntos seleccionadas de las cinco líneas de puntos son un doble enlace;
- cada R¹, R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alqueniло; alquiniло; arilo; heterociclo; arilalqueniло; arilalqueniло; arilalquiniло; heterociclo-alqueniло; heterociclo-alqueniло; heterociclo-alquiniло; R⁵ está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alqueniло; alquiniло; arilo; heterociclo; arilalqueniло; arilalqueniло; arilalquiniло; heterociclo-alqueniло; heterociclo-alqueniло; heterociclo-alquiniло;
- 40 * y en los que dicho alquilo, alqueniло, alquiniло, arilo, heterociclo, arilalqueniло, arilalqueniло, arilalquiniло, heterociclo-alqueniло, heterociclo-alqueniло o heterociclo-alquiniло incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueniл(eno) o alquiniл(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;

- * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- 5 * y en los que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;
 - n está seleccionado de 0; 1 o 2;
- 10 - cada uno de X, Y y W está seleccionado independientemente de -CZ¹H-; -CZ¹-; NR¹⁰¹; -O-; -S-; o -CO-; en los que al menos un de X, Y o W está seleccionado de -CZ¹H- o -CZ¹-; para formar con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (Va),
- L está seleccionado independientemente de -O-; -NR¹⁰-; alquileno C₁₋₆; alquenileno C₁₋₆; alquinileno C₁₋₆;
- 15 * en el que cada uno de dicho alquileno C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en O, S y N, y en el que cada uno de dicho alquileno C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido;
- * y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileno C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 20
- B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; y heterociclo;
 - m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;
- 25 R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- * en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- * y en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- 30 * y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo y alquinilo pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- 35 - cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y Z;
- cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;
- 40 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- * y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 45
- cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;
 - cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;

* y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

5 * y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

10 - cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;

15 * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

* y en los que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

20 * y en la que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido; e isómeros (en particular estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros), solvatos, hidratos o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, a condición de que los compuestos no estén seleccionados de:

* 3-Isoxazolcarboxamida, 5-ciclopropil-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-;

25 * 3-Isoxazolcarboxamida, 5-(2-furanil)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-;

* 3-Isoxazolcarboxamida, 5-[(2,4-difluorofenoxi)metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-;

* 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-(2-tienil)-;

* 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-[[6-metil-3-piridinil]oxi]metil]-;

* 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(5-cloro-2,7-dimetil-1H-indol-3-il)etil]-5-(4-clorofenil)-;

30 * 3-Isoxazolcarboxamida, 5-(4-clorofenil)-N-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil]-;

* 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-(4-morfolinilmetil)-;

* 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-(1-pirrolidinilmetil)-;

* 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-fenil-.

En una realización particular, los compuestos de la invención no están seleccionados de:

35 * 3-Isoxazolcarboxamida, 5-ciclopropil-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-;

* 3-Isoxazolcarboxamida, 5-(2-furanil)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-;

* 3-Isoxazolcarboxamida, 5-[(2,4-difluorofenoxi)metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-;

* 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-(2-tienil)-;

* 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-[[6-metil-3-piridinil]oxi]metil]-;

40 * 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(5-cloro-2,7-dimetil-1H-indol-3-il)etil]-5-(4-clorofenil)-;

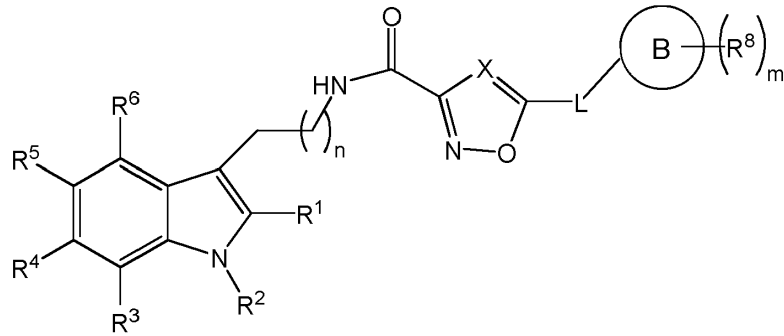
* 3-Isoxazolcarboxamida, 5-(4-clorofenil)-N-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil]-;

* 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-(4-morfolinilmetil)-;

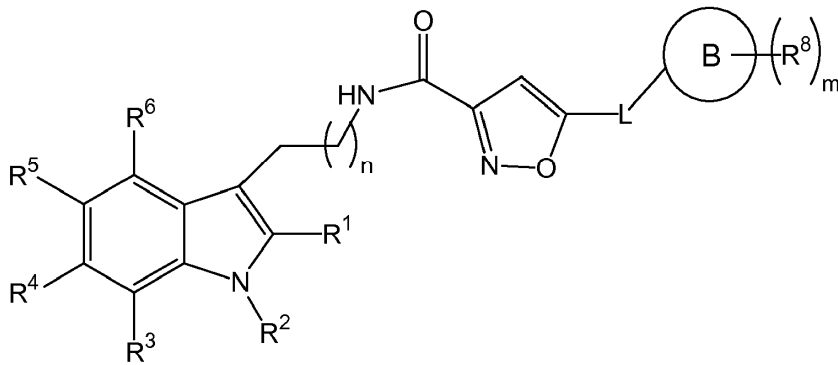
* 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-(1-pirrolidinilmetil)-;

* 3-Isoxazolcarboxamida, N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-fenil-.

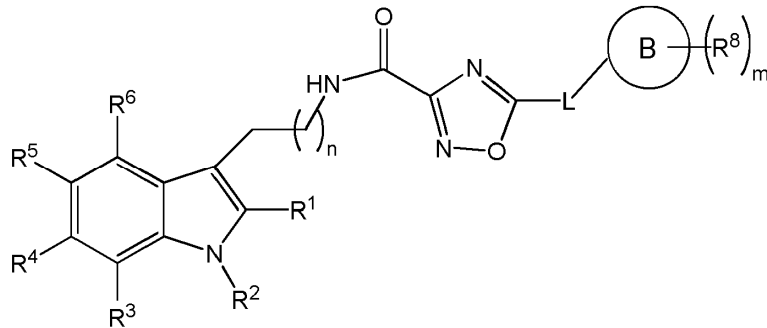
En otra realización preferida más, los compuestos tienen una estructura según la fórmula (A3), (A4), (A4') o (A4''),



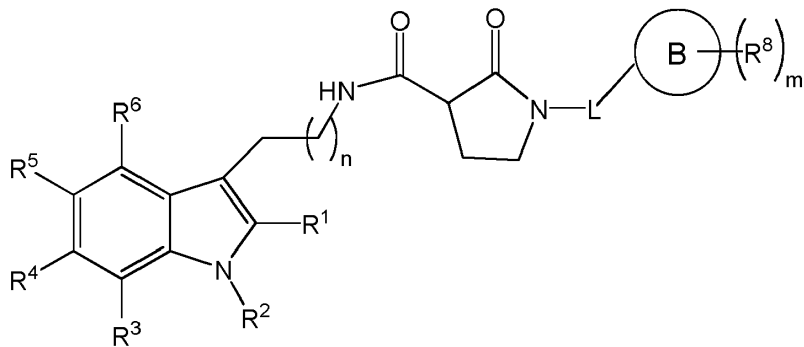
(A3);



(A4);



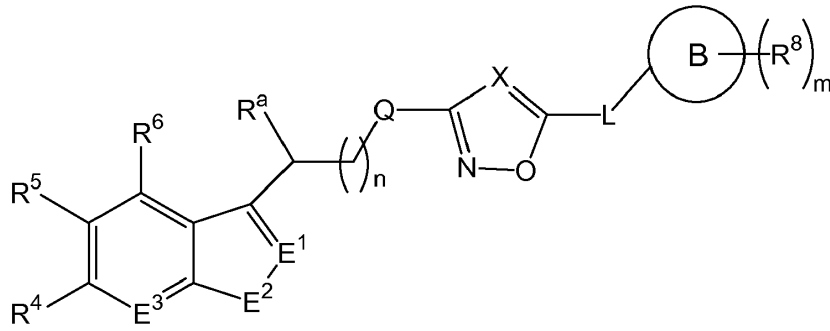
(A4');



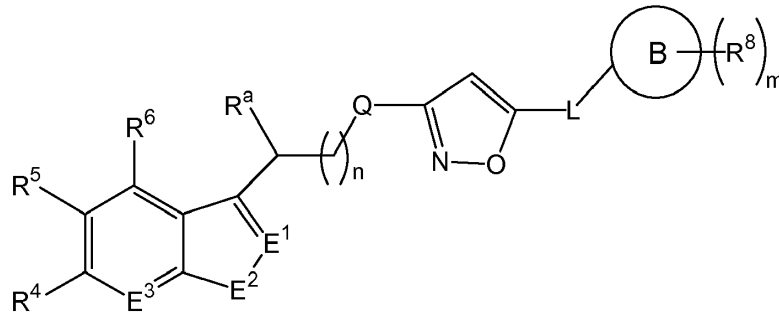
(A4'').

5

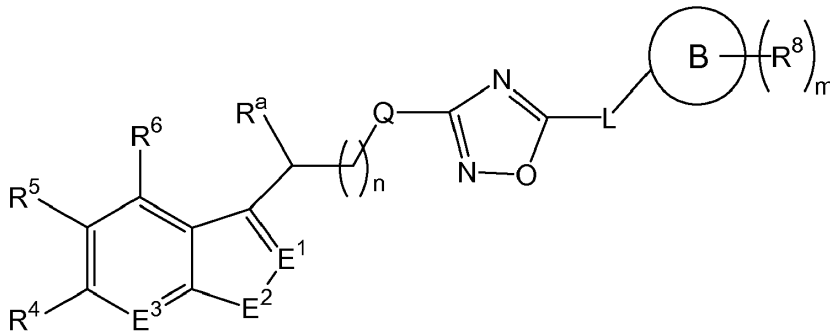
En otra realización preferida más, los compuestos tienen una estructura según la fórmula (AB3), (AB4), (AB4') o (AB4''),



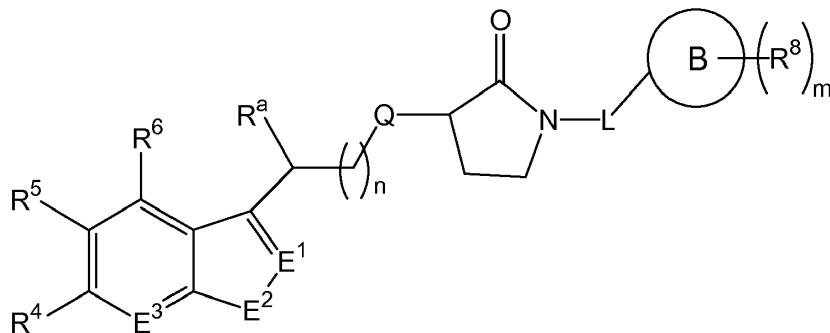
(AB3);



(AB4);



(AB4');



(AB4'').

- 5 En una realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (AA2), (AA3), (AA4), (A1), (A2), (A2'), (AB2), (AB2'), (A3), (A4), (A4'), (A4''), (AB3), (AB4), (AB4') o (AB4'') o cualquier subgrupo de las mismas, en las que n es 1.

- 10 En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (AA2), (AA3), (AA4), (A1), (A2), (A2'), (AB2), (AB2'), (A3), (A4), (A4'), (A4''), (AB3), (AB4), (AB4') o (AB4'') o cualquier subgrupo de las mismas, por el que R² es H. En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (AA2), (AA3), (AA4), (A1), (A2), (A2'), (AB2), (AB2'), (A3), (A4), (A4'), (A4''), (AB3), (AB4), (AB4') o (AB4'') o cualquier subgrupo de las mismas, por el que R³ es H.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (AA2), (AA3), (AA4), (A1), (A2), (A2'), (AB2), (AB2'), (A3), (A4), (A4'), (A4''), (AB3), (AB4), (AB4') o (AB4'') o cualquier subgrupo de las mismas, B es cicloalquilo C₃₋₈ o arilo C₆₋₁₀ y R⁸ está seleccionado de hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi C₁₋₆, trifluorometilo; trifluorometoxi.

- 5 En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (AA2), (AA3), (AA4), (A1), (A2), (A2'), (AB2), (AB2'), (A3), (A4), (A4'), (A4''), (AB3), (AB4), (AB4') o (AB4'') o cualquier subgrupo de las mismas, por el que el ciclo B es fenilo.

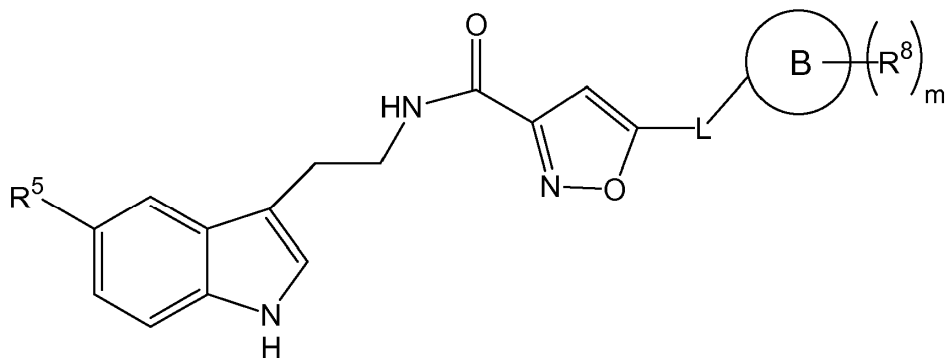
- 10 En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (AA2), (AA3), (AA4), (A1), (A2), (A2'), (AB2), (AB2'), (A3), (A4), (A4'), (A4''), (AB3), (AB4), (AB4') o (AB4'') o cualquier subgrupo de las mismas, por el que L está seleccionado de no está presente; -O-; -NH-; -NR¹⁰-; y alquileo C₁₋₆, todavía más en particular, por el que L está seleccionado de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; y alquileo C₁₋₆, y todavía más en particular, L es alquileo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno; alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; haloalquiloxi C₁₋₆ y todavía más en particular, por el que L es -CH₂-.

- 15 En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (AA2), (AA3), (AA4), (A1), (A2), (A2'), (AB2), (AB2'), (A3), (A4), (A4'), (A4''), (AB3), (AB4), (AB4') o (AB4'') o cualquier subgrupo de las mismas, por el que L está seleccionado de no está presente; -O-; -NR¹⁰-; y alquileo C₁₋₆, todavía más en particular, por el que L está seleccionado de -O-; -NR¹⁰-; y alquileo C₁₋₆, y todavía más en particular, L es alquileo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno; alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; haloalquiloxi C₁₋₆ y todavía más en particular, por el que L es -CH₂-.

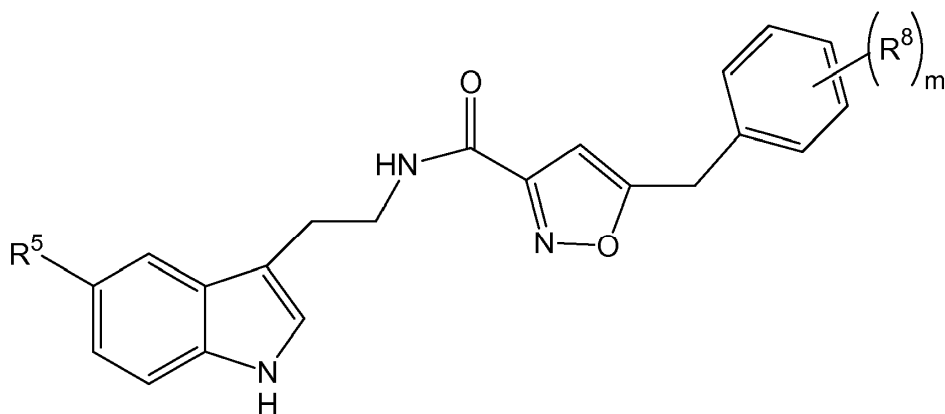
En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas en el presente documento, por la que R⁸ está seleccionado de hidrógeno y halógeno.

- 25 En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas en el presente documento, por la que R¹, R³, R⁴ y R⁶ son hidrógeno.

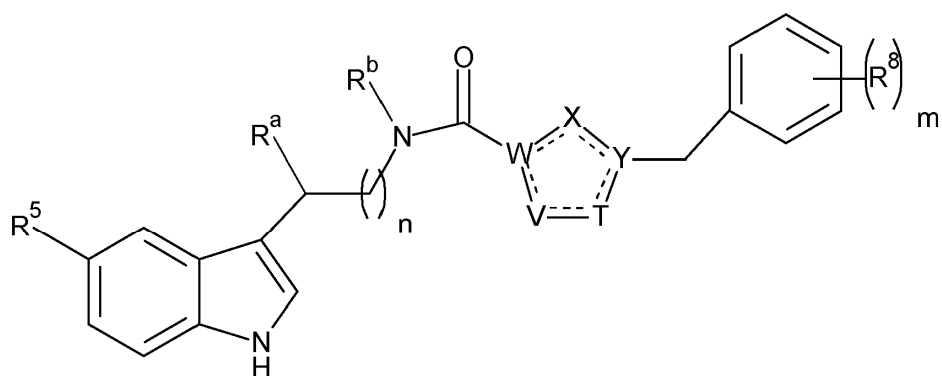
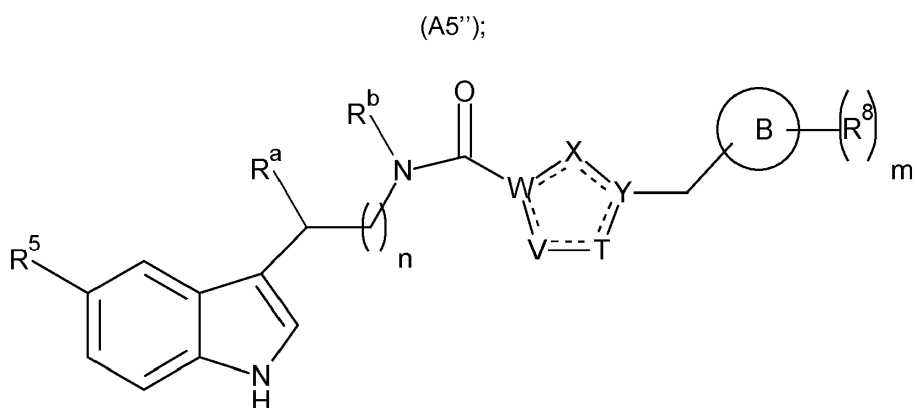
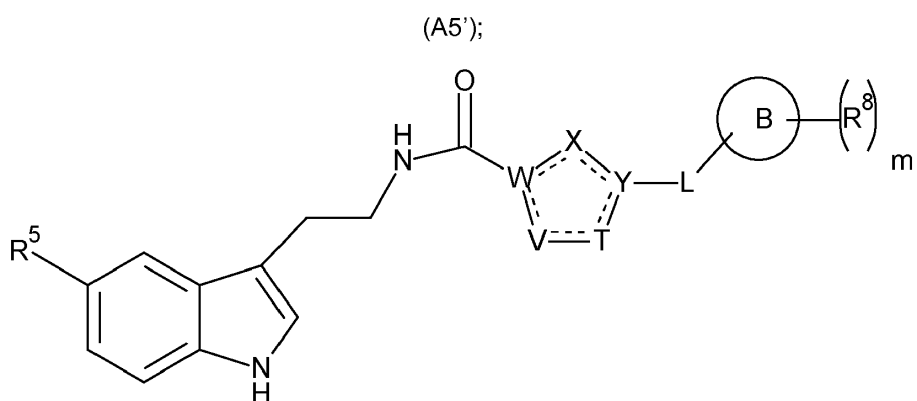
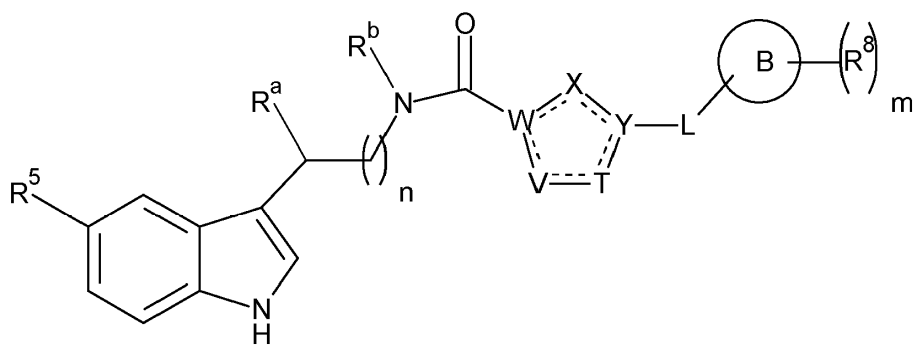
Una realización particular de la invención se refiere a compuestos con una estructura según la fórmula (A5), (A6), (A5'), (A5''), (A6') o (A6''):



(A5);

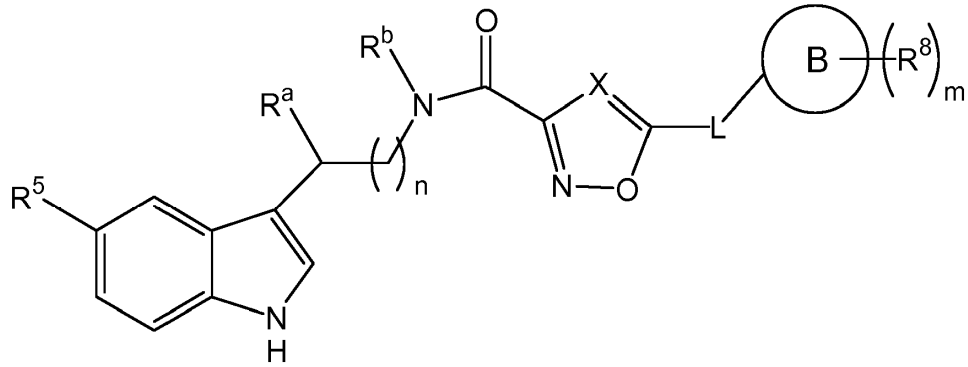


(A6);

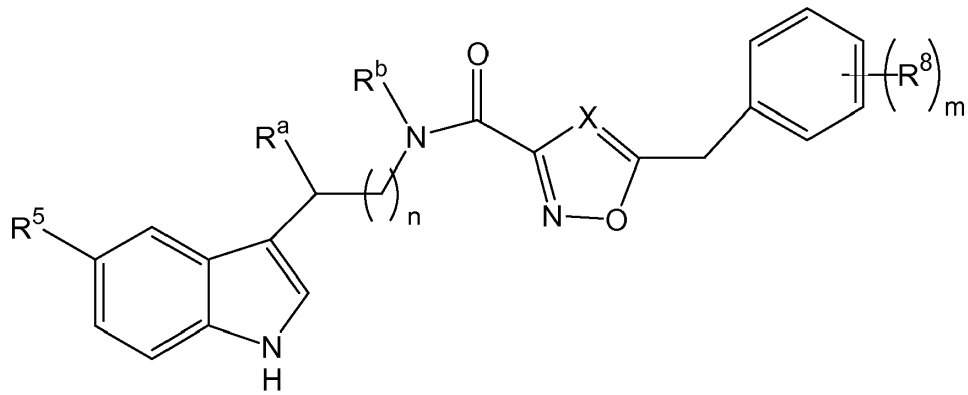


5 por lo que todas las variables restantes son como en la fórmula (A1), (AA1) u otra fórmula o todas las realizaciones descritas en el presente documento.

Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos con una estructura según la fórmula (A7) o (A8)



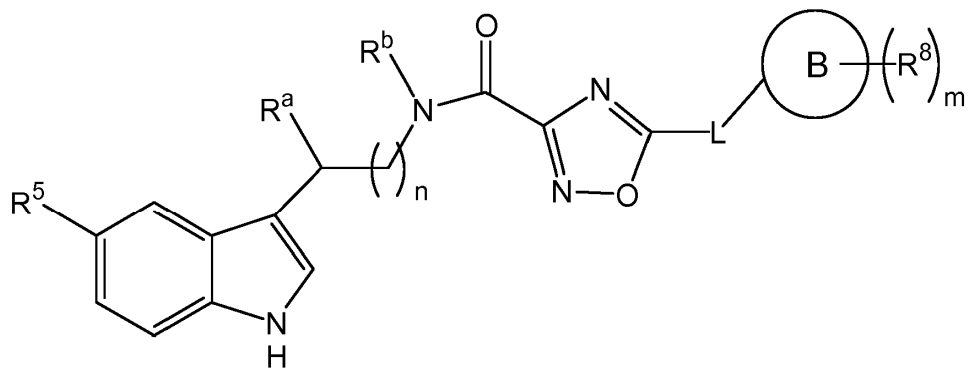
(A7)



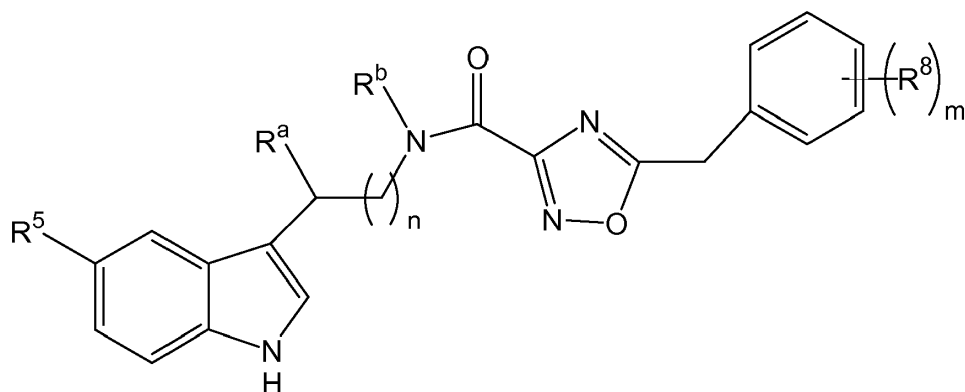
(A8)

5 por lo que todas las variables restantes son como en la fórmula (AA1), (AA2), (AA3), (AA4), (A1), (A2), (A2'), (AB2), (AB2'), (A3), (A4), (A4'), (A4''), (AB3), (AB4), (AB4'), (AB4''), (A5), (A6), (A5'), (A5''), (A6') o (A6''), o cualquier subgrupo de las mismas, todas las otras fórmulas o todas las realizaciones descritas en el presente documento.

Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos con una estructura según la fórmula (A9) o (A10)



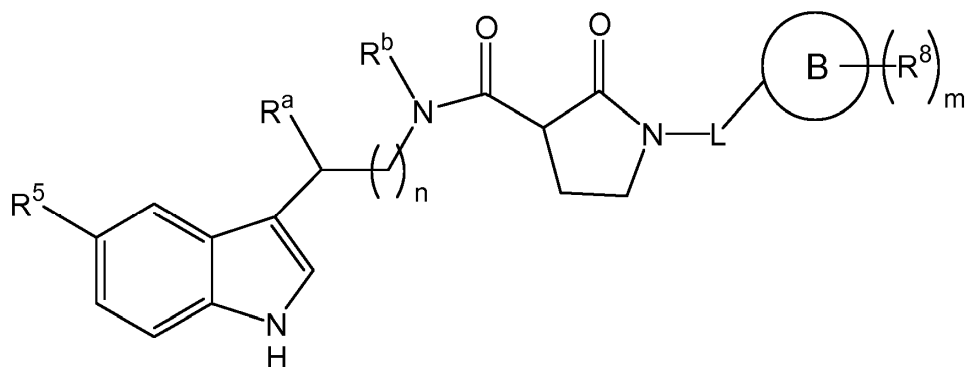
(A9)



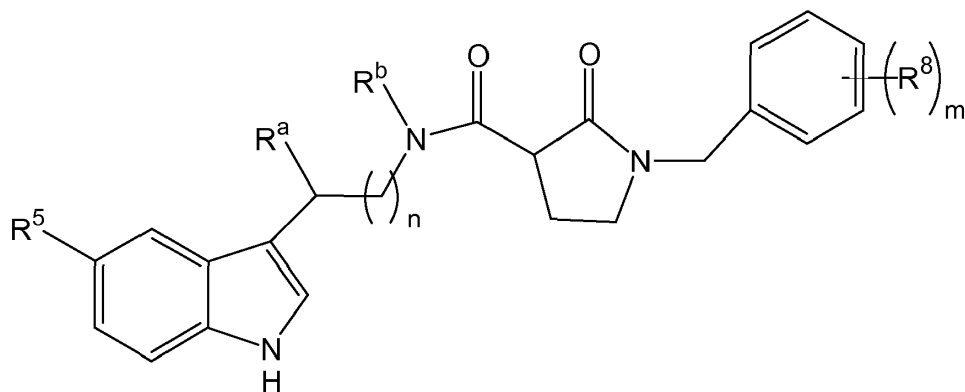
(A10)

5 por lo que todas las variables restantes son como en la fórmula (AA1), (AA2), (AA3), (AA4), (A1), (A2), (A2'), (AB2), (AB2'), (A3), (A4), (A4'), (A4''), (AB3), (AB4), (AB4'), (AB4''), (A5), (A6), (A5'), (A5''), (A6') o (A6''), (A7) o (A8) o cualquier subgrupo de las mismas, todas las otras fórmulas o todas las realizaciones descritas en el presente documento.

Otra particular realización de la invención se refiere a compuestos con una estructura según la fórmula (A11) o (A12)



(A11)



(A12)

10 por lo que todas las variables restantes son como en la fórmula (AA1), (AA2), (AA3), (AA4), (A1), (A2), (A2'), (AB2), (AB2'), (A3), (A4), (A4'), (A4''), (AB3), (AB4), (AB4'), (AB4''), (A5), (A6), (A5'), (A5''), (A6'), (A6''), (A7), (A8), (A9), (A10) o cualquier subgrupo de las mismas, todas las otras fórmulas o todas las realizaciones descritas en el presente documento.

15 En una realización particular, los compuestos de la presente invención están seleccionados de la lista de: N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-ciclopentilisoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-cianobencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-cianobencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-ciclopropilisoxazol-3-carboxamida; 5-bencil-

N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)bencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(furan-2-il)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-metilbencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-ciclohexilisoxazol-3-carboxamida; 5-(3-fluorobencil)-N-(2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-metil-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(tiofen-2-il)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(furan-2-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(furan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-metilbencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2-fluoro-3-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(furan-3-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-p-toliltiazol-5-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(tiofen-3-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(tiofen-2-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida; terc-butil-3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)carbamoil)isoxazol-5-ilcarbamoil; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-(trifluorometil)bencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-p-toliltiazol-5-carboxamida; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-5-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(3-(5-cloro-1H-indol-3-il)propil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-fenilisoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-p-toliltiazol-5-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,3-dihidrobencol[b][1,4]dioxin-5-il)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-(fenetilamino)tiazol-5-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(4-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(piridin-4-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida; 5-((1H-pirazol-1-il)metil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida; 5-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-p-toliltiazol-5-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-feniltiazol-5-carboxamida; N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida; 1-(4-etilfenil)-N-(2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-fenilisoxazol-2-carboxamida; 1-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-clorofenil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-p-tolilisoxazol-3-carboxamida; (R)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-ciclohexil-4,5-dihidrooxazol-2-carboxamida; (S)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-ciclohexil-4,5-dihidrooxazol-2-carboxamida; 5-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-metil-2-fenilisoxazol-4-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-fenilpirrolidin-1-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(etilamino)metil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-feniltiazol-4-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)furano-3-carboxamida; 3-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)imidazolidina-1-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(4-isopropilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-1-ciclopropil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-(pirazin-2-il)tiazol-5-carboxamida; 5-(3-fluorobencil)-N-(2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida; 3-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)pirrolidin-1-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-ciclohexil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-ciclohexil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; (S)-4-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-carboxamida; (R)-4-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-clorofenil)-2-metilfurano-3-carboxamida; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-1-(furan-2-ilmetil)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-1-(2,3-dihidrobencol[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-1-(naftalen-1-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-1-(2-clorobencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-1-(4-(N,N-dietilsulfamoil)fenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-1-bencil-5-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida; 5-amino-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-ciclohexil-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida; 1-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; (S)-1-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)pirrolidin-3-carboxamida; (R)-1-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)pirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-ciclohexil-5-oxopirrolidin-3-carboxamida; 5-(3-fluorobencil)-N-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-fenilisoxazol-5-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-fenilpirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(benzofuran-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(4-cianofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,3-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,4-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-5-metil-3-fenilisoxazol-4-

carboxamida; N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(p-tolilamino)tiazol-4-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-metil-3-fenilisoazol-4-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-metiloxazol-5-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-feniloxazol-4-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-metilisoazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-metil-5-fenilisoazol-4-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2,5-dimetiloxazol-4-carboxamida;

5 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-fenil-1H-pirazol-5-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida; 1-bencil-3-terc-butil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-metil-2-fenilfurano-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(etoximetil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(dimetilamino)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(diethylamino)metil)isoxazol-3-carboxamida; 1-(3-bencilimidazolidin-1-il)-3-(5-cloro-1H-indol-3-il)propan-1-ona;

10 N-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobenzoi)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,4-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,3-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-p-tolilpirrolidin-3-carboxamida;

15 1-(4-acetilfenil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; 5-(2,5-difluorobencil)-N-(2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(6-cloro-5-metil-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-ciano-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida; (4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-il)metanona; (4-(5-cloro-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-il)metanona; 5-(2,5-difluorobencil)-N-(2-(5-fenil-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-7-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3,4-dimetilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3,5-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3,4-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-ciclopropil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(4-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; 1-(3-(1H-pirrol-1-il)fenil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-(1-feniletil)pirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(2-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-otolilpirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-m-tolilpirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(2-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(2-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(ciclohexilmetil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-p-tolilpirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(1H-indazol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(1-metil-1H-indol-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida; 5-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,4-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-cloro-3-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; 5-(4-terc-butylbencil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-metoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,4-dimetoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-dimetoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(tiofen-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,5-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,6-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobenzoi)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)oxazol-5-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-feniloxazol-5-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-feniloxazol-5-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-fenilisoazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-

il)etil)-5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,3,4-trifluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,4,6-trifluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-((2,5-difluorofenil)difluorometil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-((2,5-difluorofenil)fluorometil)isoxazol-3-carboxamida; 5-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1,2,4-tiadiazol-3-carboxamida; 5-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isotiazol-3-carboxamida; N-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-((2,5-difluorofenil)(hidroxi)metil)isoxazol-3-carboxamida; N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(etoximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida.

10 Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención.

15 Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos según la fórmula (AA1), (AA2), (AA3), (AA4), (A1), (A2), (A2'), (AB2), (AB2'), (A3), (A4), (A4'), (A4''), (AB3), (AB4), (AB4'), (AB4''), (A5), (A6), (A5'), (A5''), (A6'), (A6''), (A7), (A8), (A9), (A10), (A11), (A12) o cualquier subgrupo de las mismas, o todas las otras fórmulas en el presente documento o según todas las realizaciones descritas en el presente documento, e isómeros (en particular estereoisómeros o tautómeros), solvatos, hidratos o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, para su uso como una medicina o un medicamento.

20 En una realización particular, la invención proporciona los compuestos para su uso como una medicina para la prevención o el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, en el que más particularmente el trastorno neurodegenerativo está seleccionado de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal, parkinsonismo (asociado al cromosoma 17, FTDP-17), enfermedad de Parkinson, enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal y atrofia multisistémica.

25 La presente invención también proporciona el uso de los compuestos según la fórmula (AA1), (AA2), (AA3), (AA4), (A1), (A2), (A2'), (AB2), (AB2'), (A3), (A4), (A4'), (A4''), (AB3), (AB4), (AB4'), (AB4''), (A5), (A6), (A5'), (A5''), (A6'), (A6''), (A7), (A8), (A9), (A10), (A11), (A12) o cualquier subgrupo de las mismas, o todas las otras fórmulas en el presente documento o según todas las realizaciones descritas en el presente documento, e isómeros (en particular estereoisómeros o tautómeros), solvatos, hidratos o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno en un animal, más en particular un mamífero o un ser humano.

30 En una realización particular, la invención proporciona el uso de los compuestos como se describen en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo en un animal, en el que más particularmente, el trastorno neurodegenerativo está seleccionado de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal, parkinsonismo (asociado al cromosoma 17, FTDP-17), enfermedad de Parkinson, enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal y atrofia multisistémica.

35 Otro aspecto de la invención se refiere a un método para la prevención o el tratamiento de un trastorno en animales, más particularmente mamíferos o seres humanos, por la administración de uno o más de tales compuestos según la fórmula (AA1), (AA2), (AA3), (AA4), (A1), (A2), (A2'), (AB2), (AB2'), (A3), (A4), (A4'), (A4''), (AB3), (AB4), (AB4'), (AB4''), (A5), (A6), (A5'), (A5''), (A6'), (A6''), (A7), (A8), (A9), (A10), (A11), (A12) o cualquier subgrupo de las mismas, o todas las otras fórmulas en el presente documento o según todas las realizaciones descritas en el presente documento, e isómeros (en particular estereoisómeros o tautómeros), solvatos, hidratos o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos a un paciente en necesidad del mismo. En una realización particular, dicho trastorno es un trastorno neurodegenerativo, en el que más particularmente, el trastorno neurodegenerativo está seleccionado de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal, parkinsonismo (asociado al cromosoma 17, FTDP-17), enfermedad de Parkinson, enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal y atrofia multisistémica.

40 Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (AA1), (AA2), (AA3), (AA4), (A1), (A2), (A2'), (AB2), (AB2'), (A3), (A4), (A4'), (A4''), (AB3), (AB4), (AB4'), (AB4''), (A5), (A5'), (A6), (A5'), (A6'), (A6''), (A7), (A8), (A9), (A10), (A11), (A12) o cualquier subgrupo de las mismas, o todas las otras fórmulas en el presente documento o según todas las realizaciones descritas en el presente documento, e isómeros (en particular estereoisómeros o tautómeros), solvatos, hidratos o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

En una realización particular, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención según las fórmulas, realizaciones y reivindicaciones en el presente documento en mezcla con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando los compuestos activos preferentemente en un intervalo de concentración de aproximadamente el 0,1 al 100 % en peso.

- 5 La invención se refiere además al uso de una composición que comprende (a) uno o más compuestos de la invención (de fórmulas, realizaciones y reivindicaciones en el presente documento), y (b) uno o más fármacos conocidos para la prevención (sintomática) o tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

Otro aspecto más de la invención proporciona un método para la preparación de los compuestos de la invención que comprende las siguientes etapas (con el conocimiento de que donde se describe indol, el mismo representa los heterociclos correspondientes como se describen en el presente documento es decir, aza-indol, indazol, benzoxazol):

- 15 - hacer reaccionar una (1H-indol-3-il)metanamina, 2-(1H-indol-3-il)etanamina o 3-(1H-indol-3-il)propan-1-amina sustituida o sin sustituir con un derivado de anillo de cinco miembros correctamente sustituido que lleva una función de cloruro de ácido en un disolvente aprótico polar en presencia de una base fuerte a una temperatura entre -10 °C a 50 °C.
- 15 - hacer reaccionar una (1H-indol-3-il)metanamina, 2-(1H-indol-3-il)etanamina o 3-(1H-indol-3-il)propan-1-amina sustituida o sin sustituir con un derivado de anillo de cinco miembros correctamente sustituido que lleva una función de ácido carboxílico en un disolvente aprótico polar en presencia de una base fuerte a una temperatura entre 20 °C a 50 °C y en presencia de un agente de acoplamiento de formación de enlace peptídico.
- 20 - opcionalmente hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa previa en el que el anillo de 5 miembros lleva un átomo de halógeno o un radical -CH₂LG en el que LG es un grupo saliente con nucleófilos adecuados o con derivados tales como ácido borónico, estannano o derivados de organocinc.

También los productos intermedios usados en los métodos de preparación descritos en el presente documento son aspectos de la presente invención.

25 Realizaciones particulares de las invenciones también se describen en las reivindicaciones y se refieren a subtipos especialmente útiles de los compuestos de la invención. En realizaciones particulares, los términos alquilo, alqueno o alquino pueden estar limitados para referirse a sus subgrupos cíclicos o lineales (tales como el alquilo o cicloalquilo lineal para alquilo).

Más generalmente, la invención se refiere a los compuestos de fórmula y reivindicaciones en el presente documento que son útiles como agentes que tienen actividad biológica o como agentes de diagnóstico. Cualquiera de los usos mencionados con respecto a la presente invención puede estar limitado a un uso no médico, un uso no terapéutico, un uso no diagnóstico, o exclusivamente un uso *in vitro*, o un uso relacionado con células remotas de un animal.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

35 La Figura 1 muestra la sensibilidad de una línea celular de neuroblastoma que expresa TAU(301) a diferenciación instigada por ácido retinoico.

La Figura 2 muestra la sensibilidad de una línea celular de neuroblastoma que expresa α -sinucleína a paraquat.

40 La Figura 3 muestra que el compuesto D5 (véase la Tabla 1) reduce especies de TAU patológicas *in vivo*. Cuantificación del análisis de Western de especies de TAU y de fosfo-TAU de la fracción de proteína soluble preparada a partir de la corteza de todos los ratones individuales usados en este estudio (n=10 para cada grupo de tratamiento). Las señales de TAU de todos los ratones individuales se normalizaron contra enolasa específica de neurona (NSE) usando anticuerpos (anticuerpo anti-NSE monoclonal, clon 37E4, Abcam) para corregir posibles diferencias del control de carga. Los gráficos representan las señales de TAU medias normalizadas \pm EEM. Las señales de TAU se obtuvieron usando anticuerpos dirigidos contra:

45 **(A)** pan-TAU (anticuerpo monoclonal anti-TAU (mAb) HT7, Thermo Scientific; detecta todas las especies de tau independientes del estado de fosforilación),

(B) tau fosforilada en pS202, T205 (anticuerpo anti-TAU AD2, Biorad) y tau no fosforilada en pS202 (anticuerpo anti-TAU-1, clon PC1C6, Millipore), el gráfico representa la relación de AD2/TAU-1;

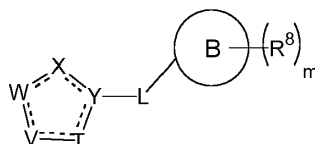
(C) tau fosforilada en pT231 (anticuerpo anti-TAU AT180, Thermo Scientific), y

(D) tau fosforilada en pT181 (anticuerpo anti-TAU AT270, Thermo Scientific).

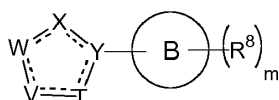
50 Estadística: prueba de la t de Student bilateral * p < 0,05, ** p < 0,01.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La terminología "L está seleccionado independientemente de no está presente" y otras posibilidades, como se usan en el presente documento, se refiere a la situación en la que los dos grupos que están unidos por L están directamente acoplados entre sí mediante un enlace sencillo. Como se usa en el presente documento, el término "no está presente" y "enlace sencillo" son sinónimos y se usan indistintamente. Como un ejemplo, si la invención se refiere a un compuesto que comprende la siguiente fórmula



en la que L está seleccionado independientemente de no está presente; -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquilenos C₁₋₆; alquenileno C₁₋₆; y alquinileno C₁₋₆; entonces éste comprende compuestos con la siguiente estructura



La terminología "que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos que consisten en O, S y N", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo donde uno o más átomos de carbono están sustituidos con un átomo de oxígeno, nitrógeno o de azufre y así incluye, dependiendo del grupo al que se refiera, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroalquilenos, heteroalquenileno, heteroalquinileno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, cicloheteroalquinilo, heteroarilo, arilheteroalquil(eno), heteroarilalquil(eno), heteroarilheteroalquil(eno), arilheteroalquenil(eno), heteroarilalquenil(eno), heteroarilheteroalquenil(eno), heteroarilheteroalquenil(eno), arilheteroalquinil(eno), heteroarilalquinil(eno), heteroarilheteroalquinil(eno), entre otros. En otras palabras, este término significa que -CH₃ puede sustituirse con -NH₂; -CH₂- con -NH-, -O- o -S-; un -CH= con -N=; y ≡CH con ≡N. Este término, por tanto, comprende, dependiendo del grupo al que se refiera, como un ejemplo alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquil-O-alquilenos, alquenil-O-alquilenos, arilalcoxi, benciloxi, heterociclo-heteroalquilo, heterociclo-alcoxi, entre otros. Como un ejemplo, la terminología "alquilo que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos que consisten en O, S y N" se refiere, por tanto, a heteroalquilo, que significa un alquilo que comprende uno o más heteroátomos en la cadena de hidrocarburo, mientras que los heteroátomos pueden estar posicionados al principio de la cadena de hidrocarburo, en la cadena de hidrocarburo o al final de la cadena de hidrocarburo. Ejemplos de heteroalquilo incluyen metoxi, metiltio, etoxi, propoxi, CH₃-O-CH₂-, CH₃-S-CH₂-, CH₃-CH₂-O-CH₂-, CH₃-NH-, (CH₃)₂-N-, (CH₃)₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-, entre muchos otros ejemplos. Como un ejemplo, la terminología "arilalquilenos que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en la cadena de alquilenos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos que consisten en O, S y N" se refiere, por tanto, a arilheteroalquilenos, que significa un arilalquilenos que comprende uno o más heteroátomos en la cadena de hidrocarburo, mientras que los heteroátomos pueden estar posicionados al principio de la cadena de hidrocarburo, en la cadena de hidrocarburo o al final de la cadena de hidrocarburo. "Arlheteroalquilenos" incluye así ariloxi, arilalcoxi, aril-alquil-NH- y similares y ejemplos son feniloxi, benciloxi, aril-CH₂-S-CH₂-, aril-CH₂-O-CH₂-, aril-NH-CH₂-, entre muchos otros ejemplos. Lo mismo se considera para "heteroalquenileno", "heteroalquinileno", y otros términos usados en el presente documento cuando se refiere a "que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos que consisten en O, S y N".

La terminología referente a un grupo químico "en el que opcionalmente dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho grupo pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo donde dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho grupo se toman conjuntamente para formar C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂. En otras palabras, la expresión significa que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho grupo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂. Como un ejemplo, la terminología se refiere a "un alquilo en el que opcionalmente dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂", incluye entre otros ejemplos CH₃-C(O)-CH₂-, CH₃-C(O)-, CH₃-C(S)-CH₂- y (CH₃)₂-CH₂-C(O)-CH₂-CH₂-. Como otro ejemplo, como se usa en el presente documento y a menos que se establezca de otro modo, la expresión "dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho heterociclo pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂" significa que un átomo de carbono o heteroátomo del anillo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂.

La combinación para un grupo "que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos que consisten en O, S y N" y "en el que opcionalmente dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho grupo pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂" puede combinar los dos aspectos descritos en el presente documento

anteriormente e incluye, si el grupo al que se refiere es alquilo, entre otros ejemplos, $\text{CH}_3\text{-COO-}$, $\text{CH}_3\text{-COO-CH}_2\text{-}$, $\text{CH}_3\text{-NH-CO-}$, $\text{CH}_3\text{-NH-CO-CH}_2\text{-}$, $\text{CH}_3\text{-NH-CS-CH}_2\text{-}$, $\text{CH}_3\text{-NH-CS-NH-CH}_2\text{-}$, $\text{CH}_3\text{-NH-S(O)}_2\text{-}$ y $\text{CH}_3\text{-NH-S(O)}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$.

5 El término "grupo saliente", como se usa en el presente documento, significa un grupo químico que es susceptible a ser desplazado por un nucleófilo o escindido o hidrolizado en condiciones básicas o ácidas. En una realización particular, un grupo saliente está seleccionado de un átomo de halógeno (por ejemplo, Cl, Br, I) o un sulfonato (por ejemplo, mesilato, tosilato, triflato).

10 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa hidrocarburo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ normal, secundario, o terciario, lineal o cíclico, ramificado o lineal, sin sitio de insaturación. Ejemplos son metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo (i-Bu), 2-butilo (s-Bu), 2-metil-2-propilo (t-Bu), 1-pentilo (n-pentilo), 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una realización particular, el término alquilo se refiere a hidrocarburos C_{1-12} , todavía más en particular a hidrocarburos C_{1-6} como se define además en el presente documento anteriormente.

15 El término "alquilo lineal", como se usa en el presente documento, significa hidrocarburo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ normal, secundario o terciario, lineal, ramificado o lineal, sin sitio de insaturación. Ejemplos son metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo (i-Bu), 2-butilo (s-Bu), 2-metil-2-propilo (t-Bu), 1-pentilo (n-pentilo), 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo y 3,3-dimetil-2-butilo.

20 Como se usa en el presente documento y a menos que se establezca de otro modo, el término "cicloalquilo" significa un radical monovalente de hidrocarburo saturado monocíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares, o un radical monovalente de hidrocarburo C_{7-10} saturado policíclico que tiene de 7 a 10 átomos de carbono tal como, por ejemplo, norbornilo, fenchilo, trimetiltricycloheptilo o adamantilo.

25 El término "alqueno", como se usa en el presente documento, es hidrocarburo $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ normal, secundario o terciario, lineal o cíclico, ramificado o lineal, con al menos un sitio (normalmente 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, concretamente un doble enlace carbono-carbono, sp^2 . Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etileno o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), ciclopentenilo ($-\text{C}_5\text{H}_7$), ciclohexenilo ($-\text{C}_6\text{H}_9$) y 5-hexenilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$). El doble enlace puede estar en la configuración cis o trans. En una realización particular, el término alqueno se refiere a hidrocarburos C_{1-12} , todavía más en particular a hidrocarburos C_{1-6} como se define además en el presente documento anteriormente.

35 El término "alqueno lineal", como se usa en el presente documento, se refiere a hidrocarburo $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ normal, secundario o terciario, lineal, ramificado o lineal, con al menos un sitio (normalmente 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, concretamente un doble enlace carbono-carbono, sp^2 . Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etileno o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) y 5-hexenilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$). El doble enlace puede estar en la configuración cis o trans.

40 El término "cicloalqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a hidrocarburo $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ normal, secundario o terciario, cíclico, con al menos un sitio (normalmente 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, concretamente un doble enlace carbono-carbono, sp^2 . Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: ciclopentenilo ($-\text{C}_5\text{H}_7$) y ciclohexenilo ($-\text{C}_6\text{H}_9$). El doble enlace puede estar en la configuración cis o trans.

45 El término "alquino", como se usa en el presente documento, se refiere a hidrocarburo $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ normal, secundario, terciario, lineal o cíclico, ramificado o lineal, con al menos un sitio (normalmente 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, concretamente un triple enlace carbono-carbono, sp . Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: acetilénico ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) y propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$). En una realización particular, el término alqueno se refiere a hidrocarburos C_{1-12} , todavía más en particular a hidrocarburos C_{1-6} como se define además en el presente documento anteriormente.

50 El término "alquino lineal", como se usa en el presente documento, se refiere a hidrocarburo $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ normal, secundario, terciario, lineal, ramificado o lineal, con al menos un sitio (normalmente 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, concretamente un triple enlace carbono-carbono, sp . Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: acetilénico ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) y propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

El término "cicloalquino", como se usa en el presente documento, se refiere a hidrocarburo $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ normal, secundario, terciario, cíclico, con al menos un sitio (normalmente 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, concretamente un triple enlace carbono-carbono, sp . Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: ciclohex-1-ino y etilenciclohex-1-ino.

55 Los términos "alqueno", como se usa en el presente documento, se refieren cada uno a un saturado, radical de hidrocarburo de cadena ramificada o lineal de 1-18 átomos de carbono (más en particular 1-12 o 1-6 átomos de carbono), y que tiene dos centros de radical monovalente derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno

de los mismos átomos de carbono o dos diferentes de un alcano parental. Radicales alquileo típicos incluyen, pero no se limitan a: metileno ($-\text{CH}_2-$), 1,2-etilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,3-propilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), y similares.

5 El término "arilo", como se usa en el presente documento, significa un radical de hidrocarburo aromático de 6-20 átomos de carbono derivado por la eliminación de hidrógeno de un átomo de carbono de un sistema de anillos aromáticos parental. Grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, 1 anillo, o 2 o 3 anillos condensados juntos, radicales derivados de benceno, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares. En una realización particular, el término "sistema de anillos aromáticos parental" significa un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o un sistema de anillos bi- o tricíclico del que al menos un anillo es aromático. Por tanto, en esta realización, grupos arilo típicos
10 incluyen, pero no se limitan a, 1 anillo, o 2 o 3 anillos condensados juntos, radicales derivados de benceno, naftaleno, antraceno, bifenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, 1,2,6,7,8,8a-hexahidroacenaftilenilo, 1,2-dihidroacenaftilenilo, y similares.

"Arilalquileo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , está sustituido con un radical arilo. Grupos arilalquileo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquileo comprende 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo el resto alquileo del grupo arilalquileo es 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es 5 a 14 átomos de carbono. "Arilalquilenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilenilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono está sustituido con un radical arilo. El grupo arilalquilenilo comprende 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo el resto alquilenilo del grupo arilalquilenilo es 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es 5 a 14 átomos de carbono.
15
20

"Arilalquilenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilenilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono está sustituido con un radical arilo. El grupo arilalquilenilo comprende 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilenilo del grupo arilalquilenilo es 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es 5 a 14 átomos de carbono.
25

El término "heterociclo", como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillos saturados, insaturados o aromáticos que incluye al menos un N, O, S o P. Así, heterociclo incluye grupos heteroarilo. Heterociclo como se usa en el presente documento incluye, a modo de ejemplo y no limitación, estos heterociclos descritos en Paquette, Leo A. "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularmente los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta el presente), en particular Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; Katritzky, Alan R., Rees, C.W. y Scriven, E. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" (Pergamon Press, 1996); y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En una realización particular, el término significa piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 35 tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, bis-tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, bis-tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolínilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolínilo, imidazolínilo, pirazolínilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolínilo, benzotienilo, benzotiazolilo y isatinoílo.
30
35
40

"Heterociclo-alquileo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , está sustituido con un radical heterociclo. Un ejemplo de un grupo heterociclo- alquileo es 2-piridilmetileno. El grupo heterociclo-alquileo comprende 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquileo del grupo heterociclo-alquileo es 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclo es 5 a 14 átomos de carbono.
45

"Heterociclo-alquilenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilenilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono está sustituido con un radical heterociclo. El grupo heterociclo-alquilenilo comprende 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilenilo del grupo heterociclo-alquilenilo es 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclo es 5 a 14 átomos de carbono.
50

"Heterociclo-alquilenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilenilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono está sustituido con un radical heterociclo. El grupo heterociclo-alquilenilo comprende 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilenilo del grupo heterociclo-alquilenilo es 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclo es 5 a 14 átomos de carbono.
55

"Heteroarilo" significa un sistema de anillos aromáticos que incluye al menos un N, O, S o P. Ejemplos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridilo, dihidropiridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, s-triazinilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofuranilo, tienilo y pirrolilo.

5 "Heteroaril-alquileo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , está sustituido con radical heterociclo. Un ejemplo de un grupo heteroaril-alquileo es 2-piridilmetileno. El grupo heteroaril-alquileo comprende 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquileo del grupo heteroaril-alquileo es 1 a 6 átomos de carbono y el resto heteroarilo es 5 a 14 átomos de carbono.

10 "Heteroaril-alqueniлено", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alqueniлено en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono está sustituido con un radical heteroarilo. El grupo heteroaril-alqueniлено comprende 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alqueniлено del grupo heteroaril-alqueniлено es 1 a 6 átomos de carbono y el resto heteroarilo es 5 a 14 átomos de carbono.

15 "Heteroaril-alquiniлено", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquiniлено en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono está sustituido con radical heteroarilo. El grupo heteroaril-alquiniлено comprende 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquiniлено del grupo heteroaril-alquiniлено es 1 a 6 átomos de carbono y el resto heteroarilo es 5 a 14 átomos de carbono.

20 A modo de ejemplo, los anillos heterocíclicos unidos a carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3 o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Todavía más normalmente, heterociclos unidos a carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.

25 A modo de ejemplo, los anillos heterocíclicos unidos a nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol, o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol, o β -carbolina. Todavía más normalmente, heterociclos unidos a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

30 Como se usa en el presente documento y a menos que se establezca de otro modo, los términos "alcoxi", "cicloalcoxi", "ariloxi", "arilalquilo", "anillo de oxiheterociclo", "tio-alquilo", "tio-cicloalquilo", "ariltio", "arilalquiltio" y "tioheterociclo" se refieren a sustituyentes en los que un radical alquilo, respectivamente un radical cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heterociclo (cada uno de ellos tal como se definen en el presente documento), están unidos a un átomo de oxígeno o un átomo de azufre mediante un enlace sencillo, tal como, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, tioetilo, tiometilo, feniloxi, benciloxi, mercaptobencilo y similares. Las mismas definiciones se aplicarán para radicales alqueniлено y alquiniлено en lugar de alquilo.

Como se usa en el presente documento y a menos que se establezca de otro modo, el término halógeno significa cualquier átomo seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.

40 Siempre que el término "sustituido" se use en la presente invención, y a menos que se establezca de otro modo, pretende indicar que uno o más hidrógenos en el átomo, o grupo indicado en la expresión usando "sustituido", está sustituido con uno o más grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno; alquilo; alqueniлено; alquiniлено; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; en los que R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ tienen el mismo significado que el definido en el presente documento.

Cualquier designación de sustituyente que se encuentre en más de un sitio en un compuesto de la presente invención debe seleccionarse independientemente.

50 Los sustituyentes se designan opcionalmente con o sin enlaces. Independientemente de las indicaciones de enlace, si un sustituyente es polivalente (basado en su posición en la estructura a la que se refiere), entonces están previstas todas y cada una de las posibles orientaciones del sustituyente.

55 Como se usa en el presente documento y a menos que se establezca de otro modo, el término "estereoisómero" se refiere a todos las posibles formas isoméricas, además de conformacionales, diferentes que pueden poseer los compuestos de fórmula estructural en el presente documento, en particular todas las posibles formas estereoquímicamente y conformacionalmente isoméricas, todos los diaestereómeros, enantiómeros y/o confórmeros de la estructura molecular básica. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautómeras, estando todos los últimos incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Como se usa en el presente documento y a menos que se establezca de otro modo, el término "enantiómero" significa cada forma ópticamente activa individual de un compuesto de la invención, que tiene una pureza óptica o exceso enantiomérico (como se determina por métodos estándar en la materia) de al menos el 80 % (es decir, al menos el 90 % de un enantiómero y como máximo el 10 % del otro enantiómero), preferentemente al menos el 90 % y más preferentemente al menos el 98 %.

Como se usa en el presente documento y a menos que se establezca de otro modo, el término "solvato" incluye cualquier combinación que pueda formarse por un derivado de la presente invención con un disolvente inorgánico adecuado (por ejemplo hidratos) o disolvente orgánico, tales como, pero no se limitan a, alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, nitrilos y similares.

- 10 En una realización, la presente invención engloba compuestos de fórmula (AA1) o cualquier subgrupo de la misma, en la que
- cada línea de puntos representa individualmente un doble enlace opcional, en el que como máximo dos líneas de puntos seleccionadas de las cinco líneas de puntos son un doble enlace;
 - E¹ está seleccionado independientemente de CR¹; y N; preferentemente E¹ es CR¹;
 - 15 - E² está seleccionado independientemente de NR²; y O; preferentemente E² es NR²;
 - E³ está seleccionado independientemente de CR³; y N; preferentemente E³ es CR³;
 - Q está seleccionado independientemente de NR^b-C(O); o C(O)NH; preferentemente Q está seleccionado de NR^b-C(O);
 - 20 - R^a es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^b para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N, por ejemplo un anillo de piperidina; preferentemente R^a es hidrógeno;
 - R^b es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^a para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N, por ejemplo un anillo de piperidina; preferentemente R^b es hidrógeno;
 - 25 - R¹ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; heterociclo-alquinileno; en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N; y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede estar sin sustituir o sustituido con Z; y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferentemente R¹ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; arilo C₆₋₁₀; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, puede estar sin sustituir o sustituido con Z; preferentemente R¹ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈ o arilo C₆₋₁₀, puede estar sin sustituir o sustituido con Z; preferentemente R¹ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀; preferentemente R¹ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; alquilo C₁₋₆; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NH₂; -ciano; -COOH; -COO-alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈; preferentemente R¹ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆; preferentemente R¹ es hidrógeno;
 - 30 - R³ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; heterociclo-alquinileno; en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N; y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede estar sin sustituir o sustituido con Z; y en el que un átomo de
 - 35
 - 40
 - 45
 - 50
 - 55

- carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferentemente R³ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; arilo C₆₋₁₀; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, puede estar sin sustituir o sustituido con Z; preferentemente R³ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₀; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈; o arilo C₆₋₁₀, puede estar sin sustituir o sustituido con Z; preferentemente R³ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₀; preferentemente R³ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; alquiloxi C₁₋₆; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NH₂; -ciano; -COOH; -COO-alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; preferentemente R³ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆; preferentemente R³ es hidrógeno;
- R⁴ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; heterociclo-alquinileno; en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueni(eno) o alquini(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N; y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede estar sin sustituir o sustituido con Z; y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferentemente R⁴ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; arilo C₆₋₁₀; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, puede estar sin sustituir o sustituido con Z; preferentemente R⁴ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₀; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈; o arilo C₆₋₁₀, puede estar sin sustituir o sustituido con Z; preferentemente R⁴ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₀; preferentemente R⁴ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; alquiloxi C₁₋₆; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NH₂; -ciano; -COOH; -COO-alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; preferentemente R⁴ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆; preferentemente R⁴ es hidrógeno;
- R⁶ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; heterociclo-alquinileno; en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueni(eno) o alquini(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N; y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno, heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferentemente R⁶ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; arilo C₆₋₁₀; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, puede estar sin sustituir o sustituido con Z; preferentemente R⁶ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₀; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈; o arilo C₆₋₁₀, puede estar sin sustituir o sustituido con Z; preferentemente R⁶ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₀; preferentemente R⁶ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; alquiloxi C₁₋₆; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NH₂; -ciano; -COOH; -COO-alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; preferentemente R⁶ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆; preferentemente R⁶ es hidrógeno;
- R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo; preferentemente R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₁₋₆; y alquinilo C₁₋₆; preferentemente R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈; preferentemente R² es hidrógeno;

- 5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
- R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalqueno; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno; y en el que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalqueno, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alqueno incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueno(eno) o alquino(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N; y en el que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalqueno, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alqueno puede estar sin sustituir o sustituido con Z; y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalqueno, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alqueno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferentemente R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; alqueno C₂₋₆; arilo C₆₋₁₀; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈; alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, puede estar sin sustituir o sustituido con Z; preferentemente R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₀; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, o arilo C₆₋₁₀, puede estar sin sustituir o sustituido con Z; preferentemente R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₀; preferentemente R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; alquilo C₁₋₆; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NH₂; -ciano; -COOH; -COO-alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; preferentemente R⁵ está seleccionado de halógeno o alquilo C₁₋₆; preferentemente R⁵ es halógeno; preferentemente R⁵ es cloro o flúor, preferentemente R⁵ es cloro;
 - n está seleccionado de 0; 1 o 2; preferentemente n es 1 o 2, preferentemente n es 1;
 - B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo; cicloalqueno; cicloalquino; arilo; o heterociclo; preferentemente B está seleccionado de cicloalquilo C₃₋₈; cicloalqueno C₅₋₈; arilo C₆₋₁₀; o heterociclo; preferentemente B está seleccionado de cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₀; o piridilo, dihidropiridilo, piperidilo, tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, bis-tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, bis-tetrahidropirano, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotienilo, benzotiazolilo o isatinoilo; preferentemente B está seleccionado de cicloalquilo C₃₋₆; fenilo, naftilo, piridilo, piperidilo, tiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotienilo, benzotiazolilo o isatinoilo; preferentemente B está seleccionado de cicloalquilo C₃₋₆; fenilo, naftilo, piridilo, piperidilo, tiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotienilo, benzotiazolilo o isatinoilo;
 - m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5; preferentemente m está seleccionado de 0, 1, 2, 3, preferentemente m es 0, 1 o 2;
 - R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; arilo, alquilo; alqueno; alquino; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; en el que dicho alquilo, alqueno y alquino incluye opcionalmente uno o

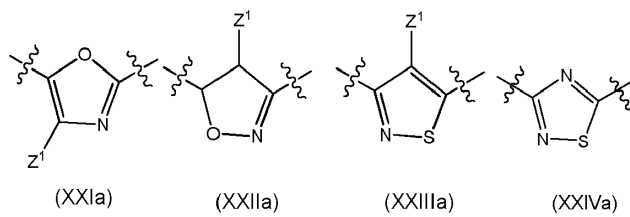
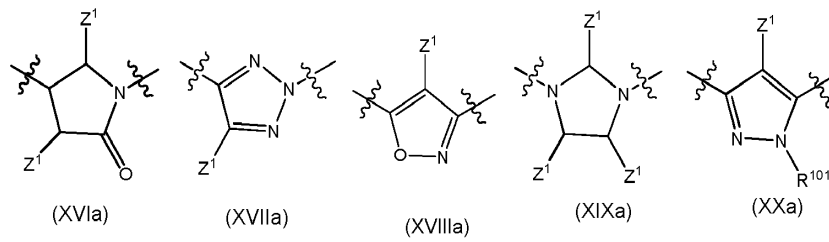
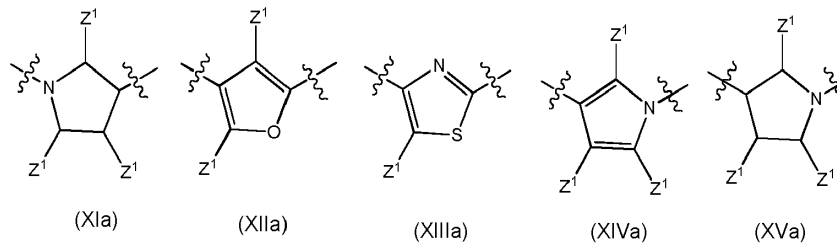
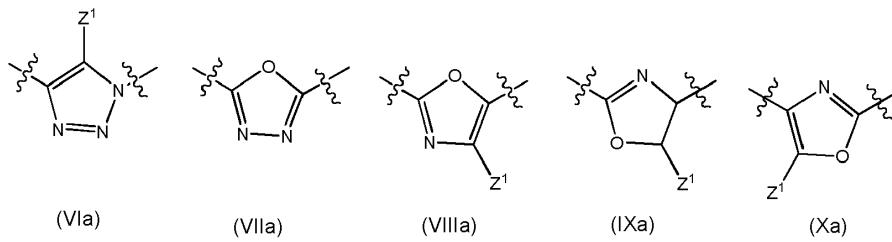
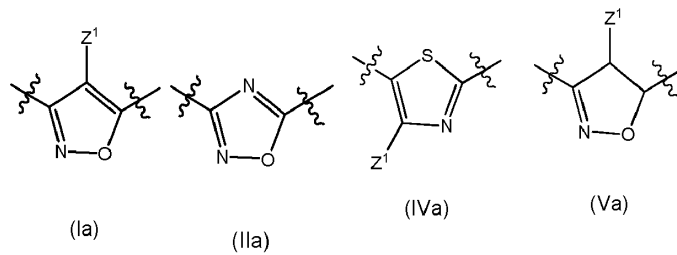
- más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N; y en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con Z; y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferentemente R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N; y en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ pueden estar sin sustituir o sustituidos con Z; preferentemente R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; en el que dicho alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈ puede estar sin sustituir o sustituido con Z; preferentemente R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)₂R¹¹; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; en el que dicho alquilo C₁₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido con Z; preferentemente R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆; -OH; -OR¹⁰; -SH; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰;
- 20 - cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; preferentemente cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; preferentemente cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; preferentemente cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; NH₂; -ciano; -COOH; o -COO-alquilo C₁₋₆;
- 30 - cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; o Z; preferentemente cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o Z; preferentemente cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o Z; preferentemente cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno, o Z;
- 35 - cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno; en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquil(eno) o alquilil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N; en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferentemente cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo; aril C₆₋₁₀-alquileno C₁₋₆; aril C₆₋₁₀-alquenileno C₂₋₆; aril C₆₋₁₀-alquinileno C₂₋₆; heterociclo-alquileno C₁₋₆; heterociclo-alquenileno C₂₋₆ o heterociclo-alquinileno C₂₋₆; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterociclo, aril C₆₋₁₀-alquileno C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquenileno C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquinileno C₂₋₆, heterociclo-alquileno C₁₋₆, heterociclo-alquenileno C₂₋₆ o heterociclo-alquinileno C₂₋₆ incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno) C₁₋₆, cicloalquil(eno) C₃₋₈, alquilil(eno) C₂₋₆ o alquilil(eno) C₂₋₆, dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N; en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterociclo, aril C₆₋₁₀-alquileno C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquenileno C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquinileno C₂₋₆, heterociclo-alquileno C₁₋₆, heterociclo-alquenileno C₂₋₆ o heterociclo-alquinileno C₂₋₆ puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferentemente cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₀; heterociclo; aril C₆₋₁₀-alquileno C₁₋₆; heterociclo-alquileno C₁₋₆; preferentemente cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₀; o heterociclo; preferentemente cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆; o arilo C₆₋₁₀; preferentemente cada R¹⁰ es alquilo C₁₋₆;
- 55 cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;
- 60 cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno; y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquilil(eno) o alquilil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N; y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno o

heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferentemente R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterociclo, aril C₆₋₁₀-alquileno C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquenileno C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquinileno C₂₋₆, heterociclo-alquileno C₁₋₆, heterociclo-alquenileno C₂₋₆ o heterociclo-alquinileno C₂₋₆ y en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterociclo, aril C₆₋₁₀-alquileno C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquenileno C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquinileno C₂₋₆, heterociclo-alquileno C₁₋₆, heterociclo-alquenileno C₂₋₆ o heterociclo-alquinileno C₂₋₆ incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno) C₁₋₆, cicloalquil(eno) C₃₋₈, alquenil(eno) C₂₋₆ o alquinil(eno) C₂₋₆, dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N; y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterociclo, aril C₆₋₁₀-alquileno C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquenileno C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquinileno C₂₋₆, heterociclo-alquileno C₁₋₆, heterociclo-alquenileno C₂₋₆ o heterociclo-alquinileno C₂₋₆ puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferentemente R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₀, heterociclo, aril C₆₋₁₀-alquileno C₁₋₆, heterociclo-alquileno C₁₋₆; preferentemente R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₀, heterociclo, aril C₆₋₁₀-alquileno C₁₋₆, heterociclo-alquileno C₁₋₆; preferentemente R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo o alquilo C₁₋₆,

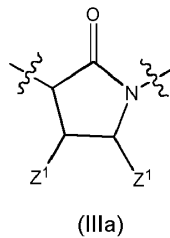
cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno; y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N; y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; y en la que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido; preferentemente cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterociclo, C₆₋₁₀arilalquileno C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquenileno C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquinileno C₂₋₆, heterociclo-alquileno C₁₋₆, heterociclo-alquenileno C₂₋₆ o heterociclo-alquinileno C₂₋₆; y en los que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterociclo, aril C₆₋₁₀-alquileno C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquenileno C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquinileno C₂₋₆, heterociclo-alquileno C₁₋₆, heterociclo-alquenileno C₂₋₆ o heterociclo-alquinileno C₂₋₆ incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno) C₁₋₆, cicloalquil(eno) C₃₋₈, alquenil(eno) C₂₋₆ o alquinil(eno) C₂₋₆, dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N; y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterociclo, aril C₆₋₁₀-alquileno C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquenileno C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquinileno C₂₋₆ o heterociclo-alquileno C₁₋₆, heterociclo-alquenileno C₂₋₆ o heterociclo-alquinileno C₂₋₆ puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; y en la que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido; preferentemente cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₀, heterociclo, aril C₆₋₁₀-alquileno C₁₋₆, heterociclo-alquileno C₁₋₆; preferentemente cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₀, heterociclo, preferentemente cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o arilo C₆₋₁₀, preferentemente cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; o alquilo C₁₋₆,

en el que L está seleccionado independientemente de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquileno C₁₋₆; alquenileno C₁₋₆; alquinileno C₁₋₆; en el que cada uno de dicho alquileno C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en S y N, y en el que cada uno de dicho alquileno C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido; y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileno C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ puede oxidarse para formar un C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; preferentemente L está seleccionado independientemente de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquileno C₁₋₆; alquenileno C₁₋₆; alquinileno C₁₋₆; preferentemente L está seleccionado independientemente de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquileno C₁₋₆; preferentemente L está seleccionado independientemente de -O-; o alquileno C₁₋₆; preferentemente L es alquileno C₁₋₆;

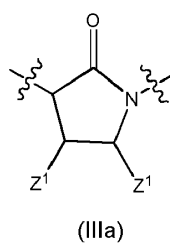
y cada uno de X, Y, T, W y V está seleccionado independientemente de -CZ¹H-; -CZ¹-; -C-; -N-; NR¹⁰¹; -O-; -S-; o -CO-; y forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa) o (XXIVa) preferentemente X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), preferentemente X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), preferentemente X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia) o (IIa) o (IIIa),



5



- o en las que L es un enlace sencillo; y X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos un ciclo de fórmula (IIIa),



en la que el lado izquierdo de la fórmula (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa), (XXIVa) está unido a Q y el lado derecho de la misma está unido a L.

5 En una realización, la presente invención engloba compuestos de fórmula (AA1) o cualquier subgrupo de la misma, en la que

E^1 es CR^1 ;

E^2 es NR^2 ;

E^3 es CR^3 ;

Q está seleccionado $NR^b-C(O)$;

10 R^a es hidrógeno;

R^b es hidrógeno;

R^1 está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; arilo C₆₋₁₀; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, puede estar sin sustituir o sustituido con Z;

15 R^3 está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; arilo C₆₋₁₀; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, puede estar sin sustituir o sustituido con Z;

20 R^4 está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; arilo C₆₋₁₀; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, puede estar sin sustituir o sustituido con Z;

R^6 está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; arilo C₆₋₁₀; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, puede estar sin sustituir o sustituido con Z;

R^2 está seleccionado de hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; alquenilo C₁₋₆; y alquinilo C₁₋₆;

25 R^5 está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; arilo C₆₋₁₀; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, puede estar sin sustituir o sustituido con Z;

n es 1 o 2, preferentemente n es 1;

30 B está seleccionado de cicloalquilo C₃₋₈; cicloalquenilo C₅₋₈; arilo C₆₋₁₀; o heterociclo; preferentemente B está seleccionado de cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₀; o piridilo, dihidropiridilo, piperidilo, tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, bis-tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, bis-tetrahidropiranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purínilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, 40 quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotienilo, benzotiazolilo o isatinoílo;

m está seleccionado de 0, 1, 2, 3,

45 R^8 está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N; y en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido con Z;

cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰;

cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; o Z;

- 5 cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo; aril C₆₋₁₀-alquilenilo C₁₋₆; aril C₆₋₁₀-alquenilenilo C₂₋₆; aril C₆₋₁₀-alquinilenilo C₂₋₆; heterociclo-alquilenilo C₁₋₆; heterociclo-alquenilenilo C₂₋₆ o heterociclo-alquinilenilo C₂₋₆; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterociclo, aril C₆₋₁₀-alquilenilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquenilenilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquinilenilo C₂₋₆, heterociclo-alquilenilo C₁₋₆, heterociclo-alquenilenilo C₂₋₆ o heterociclo-alquinilenilo C₂₋₆ incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno) C₁₋₆, cicloalquil(eno) C₃₋₈, alquil(eno) C₂₋₆ o alquinil(eno) C₂₋₆, dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N; en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterociclo, aril C₆₋₁₀-alquilenilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquenilenilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquinilenilo C₂₋₆, heterociclo-alquilenilo C₁₋₆, heterociclo-alquenilenilo C₂₋₆ o heterociclo-alquinilenilo C₂₋₆ puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- 15 cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;

- R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterociclo, aril C₆₋₁₀-alquilenilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquenilenilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquinilenilo C₂₋₆, heterociclo-alquilenilo C₁₋₆, heterociclo-alquenilenilo C₂₋₆ o heterociclo-alquinilenilo C₂₋₆ y en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterociclo, aril C₆₋₁₀-alquilenilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquenilenilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquinilenilo C₂₋₆, heterociclo-alquilenilo C₁₋₆, heterociclo-alquenilenilo C₂₋₆ o heterociclo-alquinilenilo C₂₋₆ incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno) C₁₋₆, cicloalquil(eno) C₃₋₈, alquil(eno) C₂₋₆ o alquinil(eno) C₂₋₆, dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N; y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterociclo, aril C₆₋₁₀-alquilenilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquenilenilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquinilenilo C₂₋₆, heterociclo-alquilenilo C₁₋₆, heterociclo-alquenilenilo C₂₋₆ o heterociclo-alquinilenilo C₂₋₆ puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- 20 cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterociclo, aril C₆₋₁₀-alquilenilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquenilenilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquinilenilo C₂₋₆, heterociclo-alquilenilo C₁₋₆, heterociclo-alquenilenilo C₂₋₆ o heterociclo-alquinilenilo C₂₋₆; y en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterociclo, aril C₆₋₁₀-alquilenilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquenilenilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquinilenilo C₂₋₆, heterociclo-alquilenilo C₁₋₆, heterociclo-alquenilenilo C₂₋₆ o heterociclo-alquinilenilo C₂₋₆ incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno) C₁₋₆, cicloalquil(eno) C₃₋₈, alquil(eno) C₂₋₆ o alquinil(eno) C₂₋₆, dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N; y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterociclo, aril C₆₋₁₀-alquilenilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquenilenilo C₂₋₆, aril C₆₋₁₀-alquinilenilo C₂₋₆, heterociclo-alquilenilo C₁₋₆, heterociclo-alquenilenilo C₂₋₆ o heterociclo-alquinilenilo C₂₋₆ puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; y en la que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido;

L está seleccionado independientemente de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquilenilo C₁₋₆; alquenilenilo C₁₋₆; alquinilenilo C₁₋₆;

- 40 X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), o más particularmente forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia) o (IIa), o (IIIa),

o en la que L es un enlace sencillo; y X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos un ciclo de fórmula (IIIa), en la que el lado izquierdo de la fórmula (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), está unido a Q y el lado derecho de la misma está unido a L.

- 45 En una realización, la presente invención engloba compuestos de fórmula (A1) o cualquier subgrupo de la misma en la que

- R¹ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo C₆₋₁₀; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o arilo C₆₋₁₀, puede estar sin sustituir o sustituido con Z; R³ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo C₆₋₁₀; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o arilo C₆₋₁₀, puede estar sin sustituir o sustituido con Z; R⁴ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo C₆₋₁₀; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o arilo C₆₋₁₀, puede estar sin sustituir o sustituido con Z; R⁵ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo C₆₋₁₀; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o arilo C₆₋₁₀, puede estar sin sustituir o sustituido con Z;

R² está seleccionado de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo C₆₋₁₀; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o arilo C₆₋₁₀, puede estar sin sustituir o sustituido con Z;

n es 1;

- 5 B está seleccionado de cicloalquilo C₃₋₆; arilo C₆₋₁₀; o piridilo, dihidropiridilo, piperidilo, tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, bis-tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, bis-tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, 15 quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotienilo, benzotiazolilo o isatinoílo;

m es 0, 1 o 2;

- 20 R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; en el que dicho alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido con Z; cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰;

- 25 cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; o Z; preferentemente cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; o Z; preferentemente cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C₁₋₆; o Z; preferentemente cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; o Z;

cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo; aril C₆₋₁₀-alquilenilo C₁₋₆; heterociclo-alquilenilo C₁₋₆;

- 30 cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;

R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterociclo, aril C₆₋₁₀-alquilenilo C₁₋₆, heterociclo-alquilenilo C₁₋₆;

cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterociclo, aril C₆₋₁₀-alquilenilo C₁₋₆, heterociclo-alquilenilo C₁₋₆;

- 35 L está seleccionado independientemente de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquilenilo C₁₋₆; y X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa),

- 40 o en las que L es un enlace sencillo; y X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos un ciclo de fórmula (IIIa), en la que el lado izquierdo de la fórmula (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa), (XXIVa) está unido a Q y el lado derecho de la misma está unido a L.

En una realización, la presente invención engloba compuestos de fórmula (A1) o cualquier subgrupo de la misma en la que

- 45 R¹ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo C₆₋₁₀;

R³ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo C₆₋₁₀;

R⁴ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo C₆₋₁₀;

- 50 R⁶ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo C₆₋₁₀;

R² es hidrógeno;

R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo C₆₋₁₀;

n es 1;

5 B está seleccionado de cicloalquilo C₃₋₆; arilo C₆₋₁₀; o piridilo, dihidropiridilo, piperidilo, tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizino, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizino, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalino, quinazolinilo, cinolinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolino, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolino, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolino, isoindolino, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotienilo, benzotiazolilo o isatinoilo;

m es 0, 1 o 2;

15 R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)₂R¹¹; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; en el que dicho alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido con Z;

cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰;

20 cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; o Z; preferentemente cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; o Z; preferentemente cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C₁₋₆; o Z; preferentemente cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; o Z;

25 cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo C₆₋₁₀; o heterociclo; cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;

R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo, cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo,

L está seleccionado independientemente de -O-; o alquileo C₁₋₆; y X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa),

30 o en la que L es un enlace sencillo; y X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos un ciclo de fórmula (IIIa), en la que el lado izquierdo de la fórmula (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), está unido a Q y el lado derecho de la misma está unido a L.

35 En una realización, la presente invención engloba compuestos de fórmula (A1) o cualquier subgrupo de la misma en la que R¹ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆; R³ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆; R⁴ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆; R⁵ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆; R² es hidrógeno; R⁵ está seleccionado de halógeno o alquilo C₁₋₆; n es 1; B está seleccionado de cicloalquilo C₃₋₆; fenilo, naftilo, piridilo, piperidilo, tiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, triazinilo, piranilo, isobenzofuranilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizino, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, pirimidinilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolino, isoindolino, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotienilo, benzotiazolilo o isatinoilo; m es 0, 1 o 2; R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆; -OH; -OR¹⁰; -SH; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰;

45 cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; NH₂; -ciano; -COOH; o -COO-alquilo C₁₋₆;

50 cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; o Z; preferentemente cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; o Z; preferentemente cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C₁₋₆; o Z; preferentemente cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; o Z;

cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆; o arilo C₆₋₁₀;

cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;

R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo C₁₋₆, o arilo C₆₋₁₀.

cada R^{12} y R^{13} está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C_{1-6} , o arilo C_{6-10} .

L es alquileno C_{1-6} ; y X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), preferentemente X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IVa), (Va), preferentemente X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia) o (IIa),

o en la que L es un enlace sencillo; y X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos un ciclo de fórmula (IIIa), en la que el lado izquierdo de la fórmula (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), está unido a Q y el lado derecho de la misma está unido a L.

En una realización, la presente invención engloba compuestos de fórmula (A1) o cualquier subgrupo de la misma en la que R^1 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^6 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno; R^5 está seleccionado de halógeno o alquilo C_{1-6} ; n es 1; B está seleccionado de cicloalquilo C_{3-6} ; fenilo, naftilo, piridilo, piperidilo, tiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, triazinilo, piranilo, isobenzofuranilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, pirimidinilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolínulo, benzotienilo, benzotiazolilo o isatinoilo; m es 0, 1 o 2; R^8 está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-6} ; -OH; -OR¹⁰; -SH; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; NH₂; -ciano; -COOH; cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; o Z; preferentemente cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; o Z; preferentemente cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; o Z; preferentemente cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno, o Z; cada R¹⁰ es alquilo C_{1-6} ; cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰; R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo o alquilo C_{1-6} , cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; o alquilo C_{1-6} , L es alquileno C_{1-6} ; y X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), o en la que L es un enlace sencillo; y X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos un ciclo de fórmula (IIIa), en la que el lado izquierdo de la fórmula (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), está unido a Q y el lado derecho de la misma está unido a L.

La presente invención también engloba una composición farmacéutica que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (AA1) o cualquier subgrupo de la misma o un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo.

En una realización, la presente invención también engloba una composición farmacéutica que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (AA1) o cualquier subgrupo de la misma o un estereoisómero, enantiómero o tautómero de del mismo, en la que

- cada línea de puntos representa individualmente un doble enlace opcional, en el que como máximo dos líneas de puntos seleccionadas de las cinco líneas de puntos son un doble enlace;
- E¹ está seleccionado independientemente de CR¹; y N;
- E² está seleccionado independientemente de NR²; y O;
- E³ está seleccionado independientemente de CR³; y N;
- Q está seleccionado independientemente de NR^b-C(O); y C(O)NH;
- R^a es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^b para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N;
- R^b es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^a para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N;
- R¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alqueno; y alquino;
- cada R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalquino; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno; heterociclo-alquino;

- * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- 5 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-
- 10 alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;
 - R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo;
- 15 arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; heterociclo-alquinileno;
- * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- 20 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-
- 25 alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- n está seleccionado de 0; 1 o 2;
 - B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; y heterociclo;
- 30 - m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;
- R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- 35 * en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- * y en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede oxidarse para formar un C=O, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 40 - cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; y Z;
 - cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;
- 45 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

* y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquilenilo, arilalqueniilenilo, arilalquiniilenilo, heterociclo-alquilenilo, heterociclo-alqueniilenilo o heterociclo-alquiniilenilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;

5 - cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alqueniilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquilenilo; arilalqueniilenilo; arilalquiniilenilo; heterociclo-alquilenilo; heterociclo-alqueniilenilo o heterociclo-alquiniilenilo;

10 * y en el que dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquilenilo, arilalqueniilenilo, arilalquiniilenilo, heterociclo-alquilenilo, heterociclo-alqueniilenilo o heterociclo-alquiniilenilo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueniil(eno) o alquiniil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

* y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquilenilo, arilalqueniilenilo, arilalquiniilenilo, heterociclo-alquilenilo, heterociclo-alqueniilenilo o heterociclo-alquiniilenilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

15 - cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alqueniilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquilenilo; arilalqueniilenilo; arilalquiniilenilo; heterociclo-alquilenilo; heterociclo-alqueniilenilo o heterociclo-alquiniilenilo;

20 * y en el que dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquilenilo, arilalqueniilenilo, arilalquiniilenilo, heterociclo-alquilenilo, heterociclo-alqueniilenilo o heterociclo-alquiniilenilo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueniil(eno) o alquiniil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

* y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquilenilo, arilalqueniilenilo, arilalquiniilenilo, heterociclo-alquilenilo, heterociclo-alqueniilenilo o heterociclo-alquiniilenilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

25 * y en la que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido;

- en la que L está seleccionado independientemente de no está presente; -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquilenilo C₁₋₆; alqueniilenilo C₁₋₆; alquiniilenilo C₁₋₆;

30 * en el que cada uno de dicho alquilenilo C₁₋₆, alqueniilenilo C₁₋₆ o alquiniilenilo C₁₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en S y N, y en el que cada uno de dicho alquilenilo C₁₋₆, alqueniilenilo C₁₋₆ o alquiniilenilo C₁₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido;

* y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilenilo C₁₋₆, alqueniilenilo C₁₋₆ o alquiniilenilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar un C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

35 - y cada uno de X, Y, T, W y V está seleccionado independientemente de -CZ¹H-; -CZ¹-; -C-; -N-; NR¹⁰¹; -O-; -S-; o -CO-; y forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa) o (XXIVa), en la que el lado izquierdo de la fórmula (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa), (XXIVa) está unido a Q y el lado derecho de la misma está unido a L.

La presente invención también engloba compuestos de fórmula (AA1) o cualquier subgrupo de la misma o un estereoisómero, enantiómero, tautómero, solvato, hidrato o sal de los mismos para su uso como una medicina.

45 La presente invención también engloba compuestos de fórmula (AA1) o cualquier subgrupo de la misma o un estereoisómero, enantiómero, tautómero, solvato, hidrato o sal de los mismos para su uso como una medicina para la prevención o el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, en la que

- cada línea de puntos representa individualmente un doble enlace opcional, en el que como máximo dos líneas de puntos seleccionadas de las cinco líneas de puntos son un doble enlace;

- E¹ está seleccionado independientemente de CR¹; y N;

- E² está seleccionado independientemente de NR²; y O;

50 - E³ está seleccionado independientemente de CR³; y N;

- R^a es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^b para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N, preferentemente un anillo de piperidina;
- R^b es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^a para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N, preferentemente un anillo de piperidina;
- 5 - Q está seleccionado independientemente de NR^b-C(O); C(O); y C(O)NH;
- cada R¹, R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; heterociclo-alquinileno;
- 10 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- 15 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 20 - R⁵ está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; heterociclo-alquinileno;
- 25 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- 30 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 35 - R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;
- n está seleccionado de 0; 1 o 2;
- cada uno de X, Y, T, W y V está seleccionado independientemente de -CZ¹H-; -CZ¹-; -C-; -N-; NR¹⁰¹; -O-; -S-; o -CO-; en el que al menos un de X, Y, T; W o V está seleccionado de -CZ¹H- o -CZ¹- o -C-; y por lo que Y está seleccionado de -CZ¹-; -C-; o -N-;
- 40 - L está seleccionado independientemente de no está presente; -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquileno C₁₋₆; alquenileno C₁₋₆; alquinileno C₁₋₆;
- * en el que cada uno de dicho alquileno C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en O, S y N, y en el que cada uno de dicho alquileno C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido;
- 45 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileno C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; y heterociclo;
- 50 - m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;

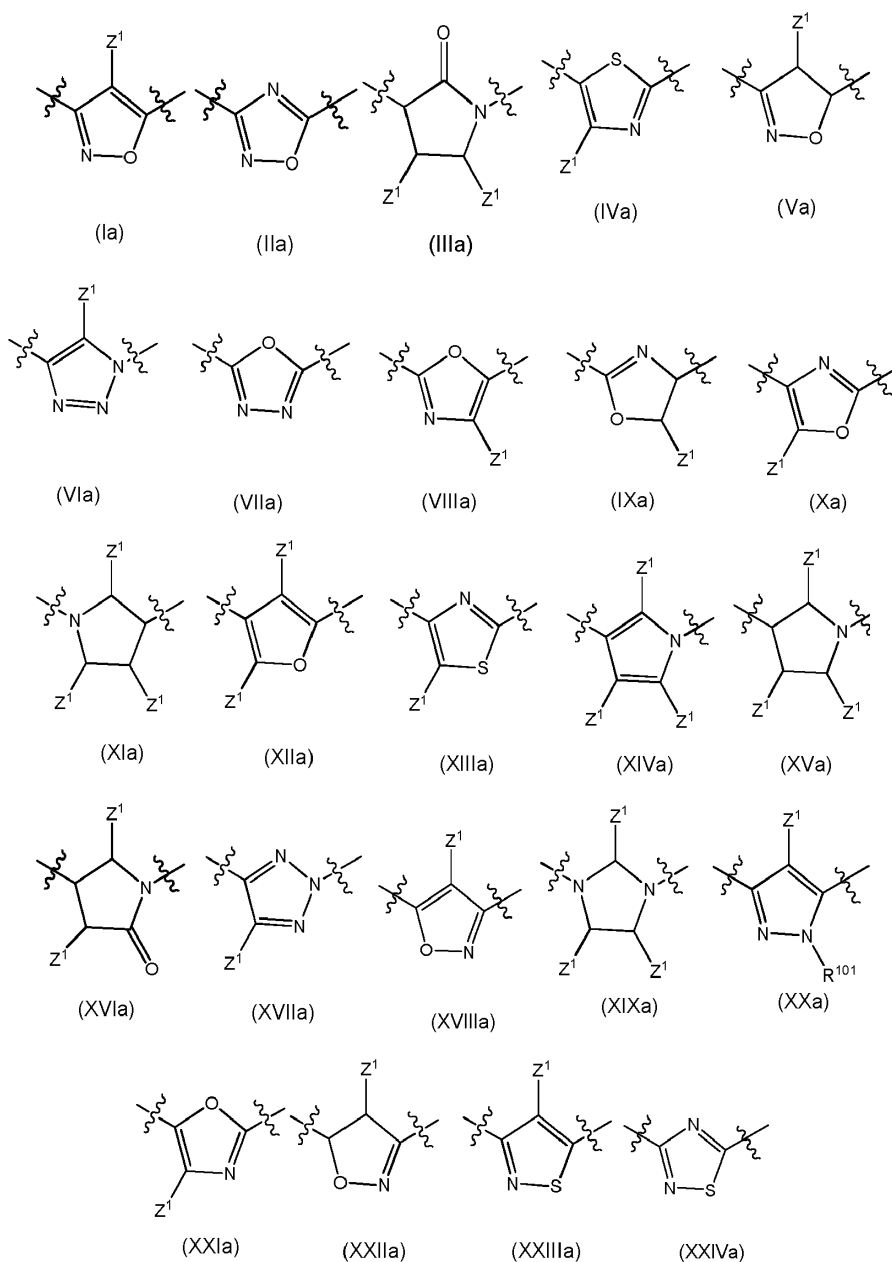
- R^8 está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alqueno; alquino; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- 5 * en el que dicho alquilo, alqueno y alquino incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- * y en el que dicho alquilo, alqueno y alquino puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno y alquino puede oxidarse para formar un C=O, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 10 - cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; y Z;
- cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalquino; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino;
- 15 * y en el que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueno(eno) o alquino(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 20 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;
- cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalquino; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino;
- 25 * y en el que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueno(eno) o alquino(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 30 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalquino; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino;
- 35 * y en el que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueno(eno) o alquino(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 40 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- * y en la que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido.
- 45

En una realización, la presente invención también engloba compuestos de fórmula (AA1) o cualquier subgrupo de la misma o un estereoisómero, enantiómero, tautómero, solvato, hidrato o sal de los mismos para su uso como una medicina para la prevención o el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, en la que

- cada línea de puntos representa individualmente un doble enlace opcional, en el que como máximo dos líneas de puntos seleccionadas de las cinco líneas de puntos son un doble enlace;
- 50

- E¹ está seleccionado independientemente de CR¹; y N;
 - E² está seleccionado independientemente de NR²; y O;
 - E³ está seleccionado independientemente de CR³; y N;
 - Q está seleccionado independientemente de NR^b-C(O); y C(O)NH;
- 5 - R^a es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^b para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N;
- R^b es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^a para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N;
- 10 - cada R¹, R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; heterociclo-alquinileno;
- 15 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- 20 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;
- 25 - R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; heterociclo-alquinileno;
- 30 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- 35 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 40 - n está seleccionado de 0; 1 o 2;
- L está seleccionado independientemente de no está presente, -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquileno C₁₋₆; alquenileno C₁₋₆; alquinileno C₁₋₆;
- 45 * en el que cada uno de dicho alquileno C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en O, S y N, y en el que cada uno de dicho alquileno C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileno C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 50 - B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; y heterociclo;

- m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;
- R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- 5 * en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- * y en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- 10 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; y Z;
- 15 - cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;
- * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 20 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;
- 25 - cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;
- * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 30 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 35 - cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;
- * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 40 * y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 45 * y en la que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido;
- 50 y cada uno de X, Y, T, W y V está seleccionado independientemente de -CZ¹H-; -CZ¹-; -C-; -N-; NR¹⁰¹; -O-; -S-; o -CO-; y forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa) o (XXIVa),



5 en la que el lado izquierdo de la fórmula (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa), (XXIVa) está unido a Q y el lado derecho de la misma está unido a L.

10 En una realización particular, la invención proporciona los compuestos descritos en el presente documento para su uso como una medicina para la prevención o el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, tales como trastornos conjuntamente conocidos como tauopatías, y trastornos caracterizados por amiloidogénesis de α -sinucleína citotóxica. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas de los compuestos descritos en el presente documento y métodos para el tratamiento o la prevención de trastornos neurodegenerativos.

15 El término "tauopatía", como se usa en el presente documento, a menos que se establezca de otro modo, se refiere a una enfermedad caracterizada por el mal funcionamiento de la proteína TAU, por ejemplo manifestado por agregados o polímeros insolubles de dicha proteína. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal y parkinsonismo (asociado al cromosoma 17, FTDP-17).

20 El término " α -sinucleopatía", como se usa en el presente documento, a menos que se establezca de otro modo, se refiere a una enfermedad caracterizada por la presencia de deposición patológica de polímeros o agregados de α -sinucleína insolubles intracelularmente y/o extracelularmente. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Parkinson, enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral

amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal y atrofia multisistémica.

5 El término "trastornos neurodegenerativos", como se usa en el presente documento, a menos que se establezca de otro modo, se refiere a tauopatía y α -sinucleopatía, y así incluye, pero no se limita a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal, parkinsonismo (asociado al cromosoma 17, FTDP-17), enfermedad de Parkinson, enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal y atrofia multisistémica.

10 Como se usa en el presente documento, el término "enfermedad de Parkinson" se refiere a una enfermedad nerviosa progresiva crónica caracterizada por neurodegeneración, especialmente degeneración de neuronas dopaminérgicas. Síntomas incluyen postura encorvada, temblor en reposo, debilidad de músculos en reposo, una marcha arrastrando los pies, impedimentos del habla, dificultades de movimiento y un eventual ralentizamiento de los procesos mentales y demencia.

15 El término "enfermedad de Alzheimer", como se usa en el presente documento, también llamada demencia senil de tipo Alzheimer (SDAT) o simplemente Alzheimer, se refiere a una enfermedad nerviosa progresiva crónica caracterizada por neurodegeneración siendo el síntoma (temprano) más importante la pérdida de memoria. A medida que avanza la enfermedad, los síntomas incluyen confusión, irritabilidad y agresión, cambios de humor, ruptura del lenguaje, pérdida de memoria a largo plazo y el retraimiento general del paciente a medida que disminuyen sus sentidos.

20 El término agente "neuroprotector", como se usa en el presente documento, se refiere a fármacos o agentes químicos previstos para prevenir la neurodegeneración, que incluyen fármacos que ralentizan o detienen la progresión de la degeneración neuronal.

25 La presente invención se refiere a un grupo de compuestos novedosos que tienen propiedades biológicas deseables tales como un efecto inhibidor sobre la toxicidad instigada por TAU. Basándose en esta actividad inhibitoria, y el hecho de que estos compuestos no son tóxicos para las células neurales, estos derivados son útiles en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una tauopatía. Los compuestos novedosos tienen una estructura según las fórmulas y realizaciones de los mismos como se describen en el presente documento.

30 El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento en relación con composiciones farmacéuticas y preparaciones combinadas, significa cualquier material o sustancia con la que puede formularse el principio activo con el fin de facilitar su administración o diseminación al locus que va a tratarse, por ejemplo disolviendo, dispersando o difundiendo dicha composición, y/o para facilitar su almacenamiento, transporte o manipulación sin alterar su eficacia. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser un sólido o un líquido o un gas que ha sido comprimido para formar un líquido, es decir, las composiciones de la presente invención pueden usarse adecuadamente como concentrados, emulsiones, disoluciones, gránulos, polvos para extender, sprays, aerosoles, pellas o polvos.

35 Vehículos farmacéuticos adecuados para su uso en dichas composiciones farmacéuticas y su formulación son muy conocidos para aquellos expertos en la materia. No hay restricción particular a su selección dentro de la presente invención aunque, debido a la solubilidad en agua normalmente baja o muy baja de los derivados de la presente invención, se prestará especial atención a la selección de combinaciones de vehículos adecuadas que pueden ayudar en su formulación apropiada, en vista del perfil de liberación de tiempo esperado. Vehículos farmacéuticos adecuados incluyen aditivos tales como agentes humectantes, agentes dispersantes, adherentes, adhesivos, agentes emulsionantes o tensioactivos, espesantes, agentes complejantes, gelificantes, disolventes, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos (por ejemplo, fenol, ácido sórbico, clorobutanol), agentes isotónicos (tales como azúcares o cloruro sódico) y similares, siempre que lo mismo sea coherente con la práctica farmacéutica, es decir, vehículos y aditivos que no crean daño permanente a los mamíferos.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse de cualquier manera conocida, por ejemplo, por mezcla homogénea, disolución, secado por pulverización, recubrimiento y/o molienda de los principios activos, en un procedimiento de una etapa o multi-etapa, con el material de vehículo seleccionado y, cuando corresponda, los otros aditivos tales como agentes tensioactivos. También pueden prepararse por micronización, por ejemplo en vista de obtenerlos en forma de microesferas que normalmente tienen un diámetro de aproximadamente 1 a 10 μm , concretamente para la fabricación de microcápsulas para la liberación controlada o sostenida del (de los) principio(s) biológicamente activo(s).

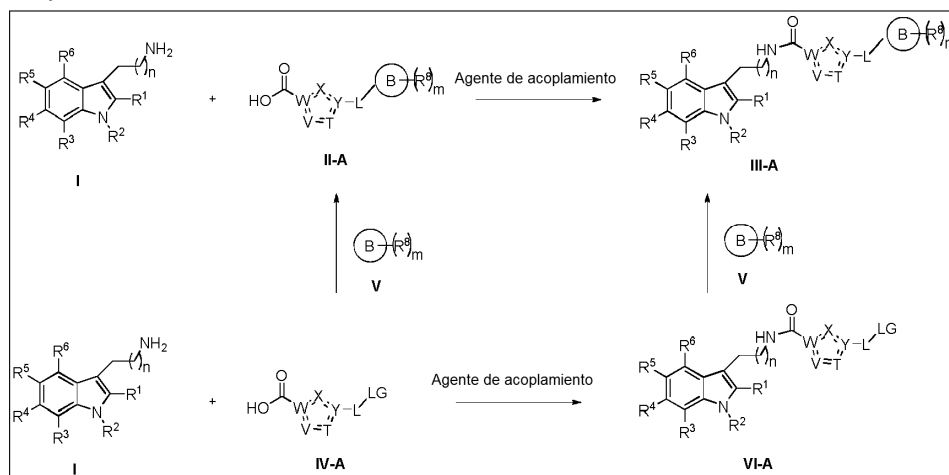
45 Estos compuestos novedosos de la invención pueden prepararse por los siguientes métodos que se ejemplifican además en los ejemplos.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mientras que usan una serie de reacciones químicas muy conocidas para aquellos expertos en la materia, constituyendo en general el proceso para preparar dichos

compuestos y ejemplificarlos adicionalmente. Los procesos descritos además solo pretenden ser ejemplos y ni mucho menos pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse según los siguientes procedimientos generales:

Esquema 1:



- 5 Esquema 1: todos de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, L, B, n, m y LG son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus realizaciones y fórmulas.

Los productos intermedios de fórmula I están comercialmente disponibles o se sintetizan mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante. Puede encontrarse información más detallada en las siguientes referencias (por ejemplo, Journal of Fluorine Chemistry, 127(9), 1256-1260, 2006; Medicinal Chemistry, 3(6), 561-571, 2007; documento WO 2006007542; J. Org. Chem., 71(18), 7028-7034, 2006; Organic Letters, 4(16), 2613-2615, 2002; Tetrahedron Letters, 43(5), 787-790, 2002; Synlett, 8, 1311-1315, 2005; Journal of the American Chemical Society, 130(12), 3853-3865, 2008; Journal of Medicinal Chemistry, 49(21), 6408-6411, 2006; Journal of Medicinal Chemistry, 47(15), 3823-3842, 2004 ...). La condensación de productos intermedios de fórmula I con productos intermedios de fórmula II-A (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante), mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante, proporciona compuestos de fórmula III-A. En una manera similar, la condensación de productos intermedios de fórmula I con productos intermedios de fórmula IV-A (comercialmente disponible o sintetizado mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante), mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante, proporciona productos intermedios de fórmula VI-A, que pueden ser posteriormente convertidos en compuestos de fórmula II-A con un precursor adecuado del producto intermedio de fórmula V mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante.

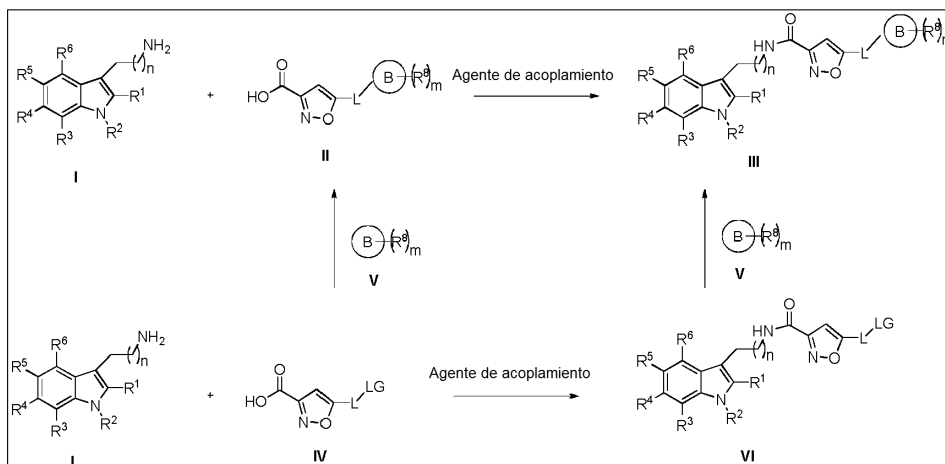
Estas estrategias pueden aplicarse para la síntesis de cualquier sistemas de anillos de 5 miembros (por ejemplo, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, oxazol, oxadiazol, isoxazol, isotiazol, tiazol, triazol, pirazol, pirrolidina, pirrolidinona, imidazolina, ...) y no se limita a estos ejemplos.

Síntesis de derivados de 5-sustituido-isoxazol-3-carboxamida

Esta clase de compuestos puede prepararse siguiendo el procedimiento general resumidamente explicado a continuación.

30

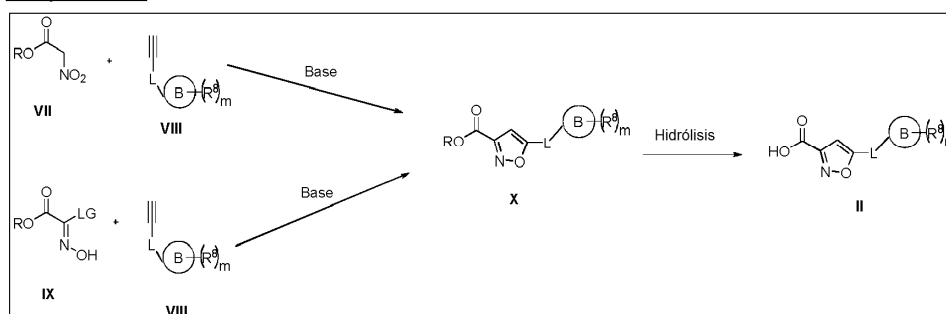
Esquema 2:



Esquema 2: todos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , L, B, n, m y LG son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus realizaciones y fórmulas.

- 5 Pueden prepararse compuestos de fórmula general III haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general I (comercialmente disponible o sintetizado mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) con un compuesto de fórmula general II en presencia de agente de acoplamiento (por ejemplo, cloruro de tionilo, DCC, EDCI, HATU, PyBop,...) siguiendo procedimientos convencionales que son conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante.
- 10 También pueden prepararse compuestos de fórmula general III a partir de productos intermedios con fórmula general VI y un precursor adecuado de producto intermedio con fórmula general V mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante. La preparación de productos intermedios con fórmula general II y IV se describe a continuación.

Esquema 3:



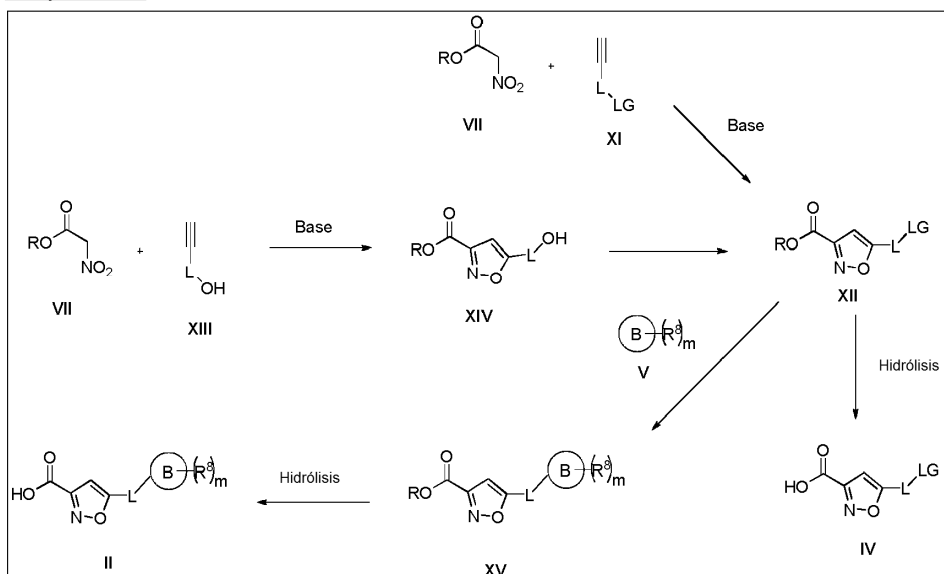
- 15 Esquema 3: todos de R^8 , L, B, m y LG son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus realizaciones y fórmulas.

Se hacen reaccionar productos intermedios de fórmula general VII o IX (comercialmente disponible o sintetizado mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) en las que R es un grupo protector de éster tal como metilo o etilo y en las que LG es un grupo saliente solo seleccionado de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo o yodo) con productos intermedios de fórmula general VIII (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) en presencia de una base (por ejemplo, DABCO, NaHCO_3 , ...) a una temperatura subiendo de temperatura ambiente a 90°C , en un disolvente prótico y/o aprótico polar (por ejemplo, EtOH, H_2O , acetato de etilo, ...) para proveer los productos intermedios de fórmula general X. Podría requerirse un recipiente de reacción presurizado (tubo a presión Ace) para llevar a cabo una reacción tal. Los productos intermedios X se convierten finalmente en los productos intermedios deseados de fórmula general II bajo condiciones normales de hidrólisis básica que son conocidas para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante.

Alternativamente, también pueden prepararse productos intermedios de fórmula general II y IV siguiendo los procedimientos representados en el Esquema 4.

30

Esquema 4:



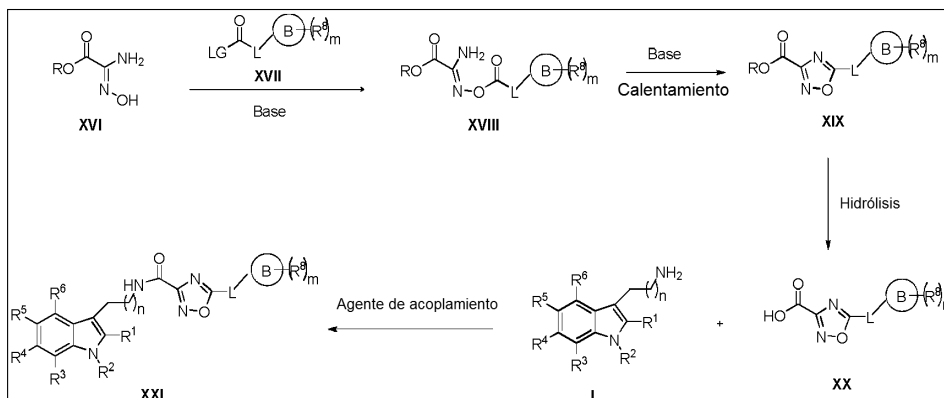
Esquema 4: todos de R⁸, L, B, m, y LG son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus realizaciones y fórmulas.

5 Como se ha explicado resumidamente en el Esquema 4, la preparación de productos intermedios II y IV se basa en el uso del mismo producto intermedio clave de fórmula general XII. Estos productos intermedios XII pueden obtenerse haciendo reaccionar productos intermedios VII (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) en los que R es un grupo protector de éster tal como metilo o etilo con productos intermedios de fórmula general XI (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) en presencia de una base (por ejemplo, DABCO, NaHCO₃, ...) a una temperatura que sube de temperatura ambiente a 90 °C, en un disolvente prótico y/o aprótico polar (por ejemplo, EtOH, H₂O, acetato de etilo, ...). En una manera similar, también puede prepararse productos intermedios con fórmula general XII a partir de productos intermedios VII y productos intermedios de fórmula general XIII en presencia de una base (por ejemplo, DABCO, NaHCO₃, ...) a una temperatura que sube de temperatura ambiente a 90 °C, en un disolvente prótico y/o aprótico polar (por ejemplo, EtOH, H₂O, acetato de etilo, ...) para proveer nuevos productos intermedios de fórmula general XIV. Estos productos intermedios XIV se convierten en los productos intermedios deseados de fórmula XII con métodos clásicos que son conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante. Los productos intermedios XII se someten entonces a condiciones normales de hidrólisis básica proporcionando los productos intermedios deseados IV. Alternativamente, el acoplamiento de productos intermedios XII con un precursor adecuado de productos intermedios V mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante, proporciona productos intermedios de fórmula XV que se hidrolizan dando productos intermedios de fórmula II.

Síntesis de derivados de 5-sustituido-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

25 Esta clase de compuestos puede prepararse siguiendo el procedimiento general resumidamente explicado a continuación en el Esquema 5

Esquema 5:

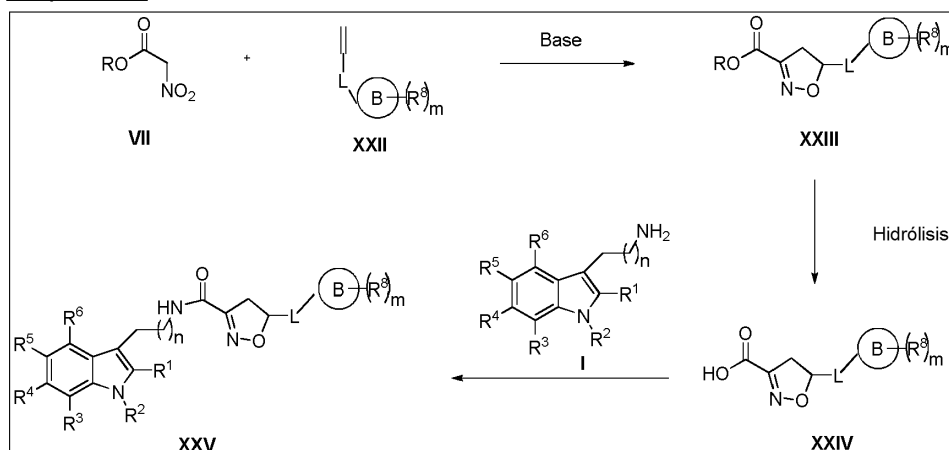


Esquema 5: todos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , L, B, n, m y LG son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus realizaciones y fórmulas.

La condensación de productos intermedios XVI (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) en los que R es un grupo protector de éster tal como metilo o etilo con productos intermedios de fórmula general XVII (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) en la que LG es un grupo saliente solo seleccionado de halógeno en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, piridina, ...) a una temperatura que sube de $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a temperatura ambiente, en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, diclorometano, DMF, ...) proporciona productos intermedios XVIII que se convierten directamente en productos intermedios de fórmula XIX calentando a alta temperatura (lo más preferentemente $120\text{ }^\circ\text{C}$) en presencia de base tal como piridina. El grupo protector de éster R se hidroliza bajo condiciones normales básicas y los productos intermedios de fórmula XX se hacen reaccionar con productos intermedios I siguiendo procedimientos que son conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante, proporciona los compuestos deseados de fórmula XXI.

15 Síntesis de derivados de 5-sustituido-4,5-dihidroisoxazol 3-carboxamida

Esquema 6:

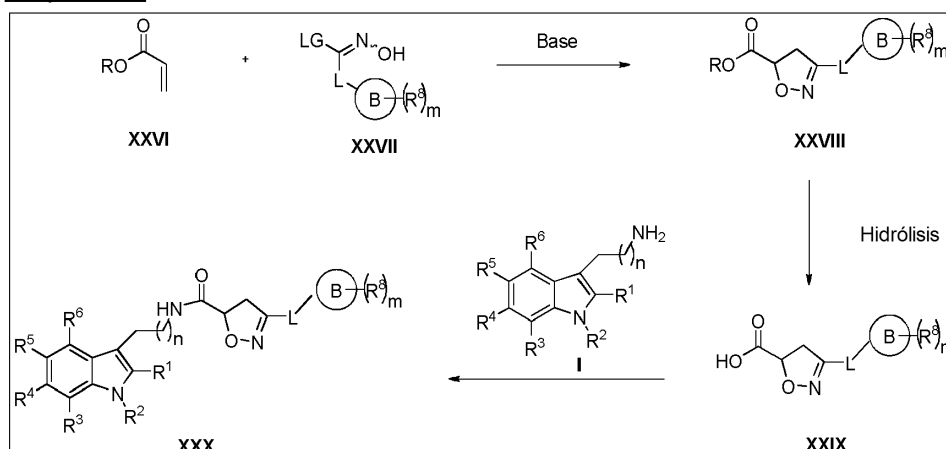


Esquema 6: todos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , L, B, n y m son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus realizaciones y fórmulas.

La condensación de productos intermedios VII (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) en los que R es un grupo protector de éster tal como metilo o etilo con productos intermedios de fórmula general XXII (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) en presencia de una base (por ejemplo, DABCO, NaHCO_3 , ...) a una temperatura que sube de temperatura ambiente a $90\text{ }^\circ\text{C}$, en un disolvente prótico y/o aprótico polar (por ejemplo, EtOH, H_2O , acetato de etilo, ...), proporciona productos intermedios de fórmula XXIII. El grupo protector de éster R se hidroliza bajo condiciones normales básicas y los productos intermedios de fórmula XXIV se hacen reaccionar con productos intermedios I siguiendo procedimientos que son conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante proporcionando los compuestos deseados de fórmula XXV.

Síntesis de derivados de 3-sustituido-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida

Esquema 7:

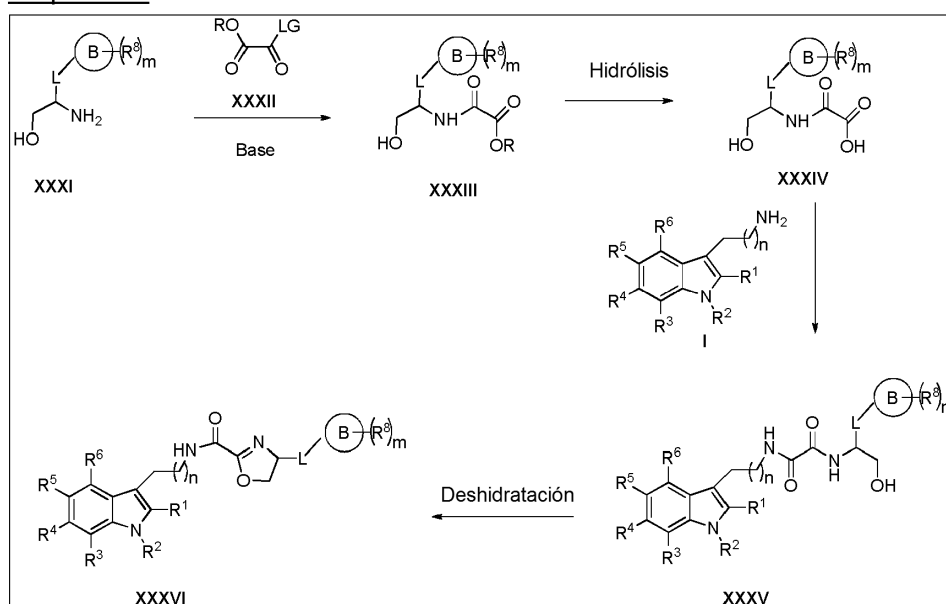


Esquema 7: todos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , L, B, n, m y LG son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus realizaciones y fórmulas.

- 5 La condensación de productos intermedios XXVI (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) en los que R es un grupo protector de éster tal como metilo o etilo con productos intermedios de fórmula general XXVII (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) y en la que LG es un grupo saliente solo seleccionado de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo y yodo) en presencia de una base (por ejemplo, DABCO, NaHCO_3 , ...) a una temperatura que sube de temperatura ambiente a 90°C , en un disolvente prótico y/o aprótico polar (por ejemplo, EtOH, H_2O , acetato de etilo, ...) proporciona productos intermedios de fórmula XXVIII. El grupo protector de éster R se hidroliza bajo condiciones normales básicas y los productos intermedios de fórmula XXIX se hacen reaccionar con productos intermedios I siguiendo procedimientos que son conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante proporcionando los compuestos deseados de fórmula XXX.

Síntesis de derivados de 4-sustituido-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida

Esquema 8:



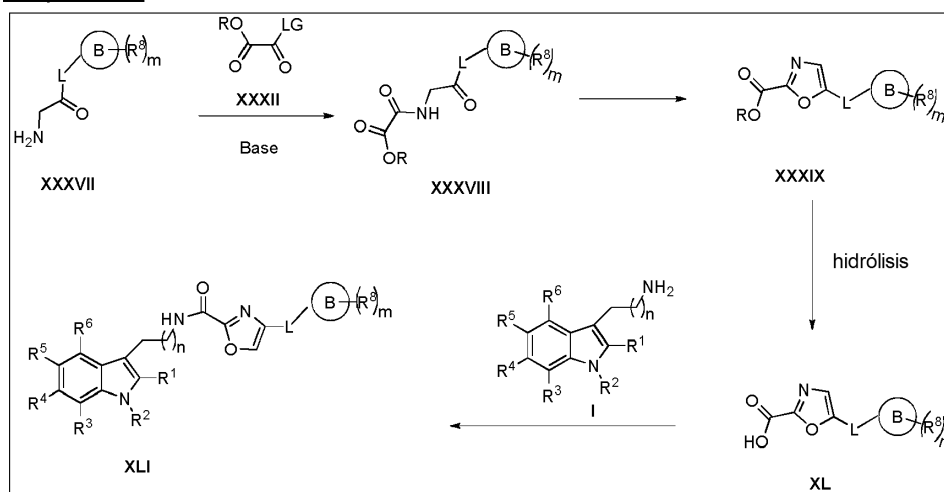
Esquema 8: todos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , L, B, n, m y LG son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus realizaciones y fórmulas.

- 20 La condensación de productos intermedios XXXI (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) con

5 productos intermedios de fórmula general XXXII (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) y en la que R es un grupo protector de éster tal como metilo o etilo y LG es un grupo saliente solo seleccionado de halógeno en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, piridina, ...) a una temperatura que sube de -10 °C a temperatura ambiente, en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, diclorometano, DMF, THF ...) proporciona productos intermedios de fórmula XXXIII. El grupo protector de éster R se hidroliza bajo condiciones normales básicas y los productos intermedios de fórmula XXXIV se hacen reaccionar con productos intermedios I siguiendo procedimientos que son conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante proporcionando productos intermedios de fórmula XXXV. Los productos intermedios XXXV se someten entonces a condición de deshidratación (por ejemplo, reactivo de Burgess; véase J. Med. Chem., 51(7), 2321-25, 2008) con el fin de obtener los compuestos deseados de fórmula general XXXVI.

Síntesis de derivados de 5-sustituido-oxazol-2-carboxamida

Esquema 9:

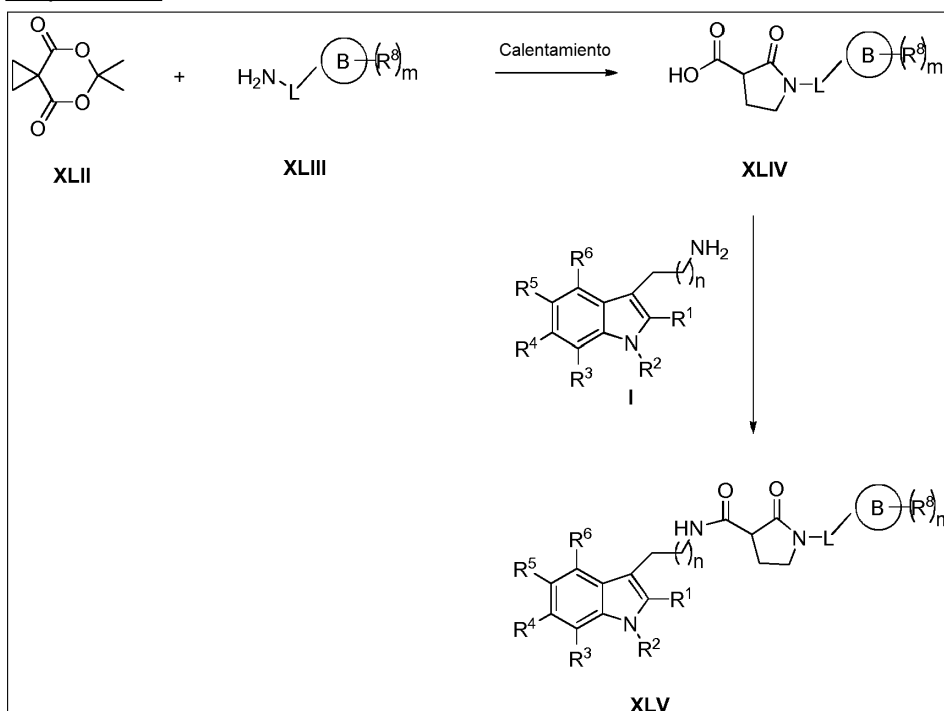


15 Esquema 9: todos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , L, B, n, m y LG son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus realizaciones y fórmulas.

20 La condensación de productos intermedios XXXVII (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) y en la que R es un grupo protector de éster tal como metilo o etilo y LG es un grupo saliente solo seleccionado de halógeno en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, piridina, ...) a una temperatura que sube de -10 °C a 50 °C, en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, diclorometano, DMF, THF ...), proporciona productos intermedios de fórmula XXXVIII. Estos productos intermedios se someten entonces a condiciones de deshidratación (por ejemplo, POCl_3) llevadas a cabo preferentemente a alta temperatura (90 a 110 °C) con el fin de obtener los productos intermedios deseados XXXIX. El grupo protector de éster R se hidroliza bajo condiciones normales básicas y los productos intermedios de fórmula XL se hacen reaccionar con productos intermedios I siguiendo procedimientos que son conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante proporcionando productos intermedios de fórmula XLI.

Síntesis de derivados de 1-sustituido-2-oxopirrolidin-3-carboxamida

Esquema 10:



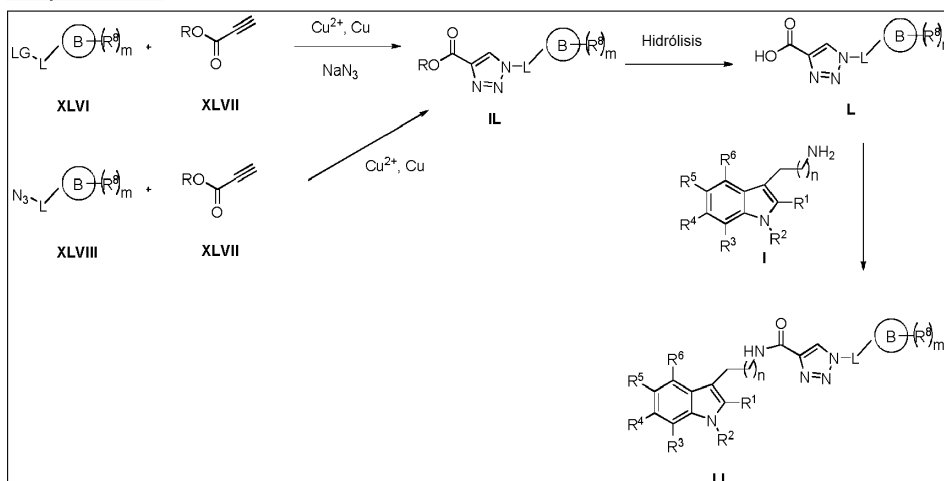
Esquema 10: todos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , L, B, n, y m son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus realizaciones y fórmulas.

- 5 La condensación del producto intermedio XLII (comercialmente disponible) con productos intermedios de fórmula general XLIII (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) en un disolvente prótico polar (lo más preferentemente etanol) a alta temperatura (lo más preferentemente 100 °C) bajo irradiación microondas proporciona productos intermedios de fórmula XLIV. Estos productos intermedios XL se hacen reaccionar con productos intermedios I siguiendo procedimientos que son conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante proporcionando productos intermedios de fórmula XLV.

Síntesis de derivados de 1-sustituido-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

La preparación de compuestos con fórmula general LI se basa en la síntesis de los productos intermedios clave IL y se representa en el esquema 11.

Esquema 11:

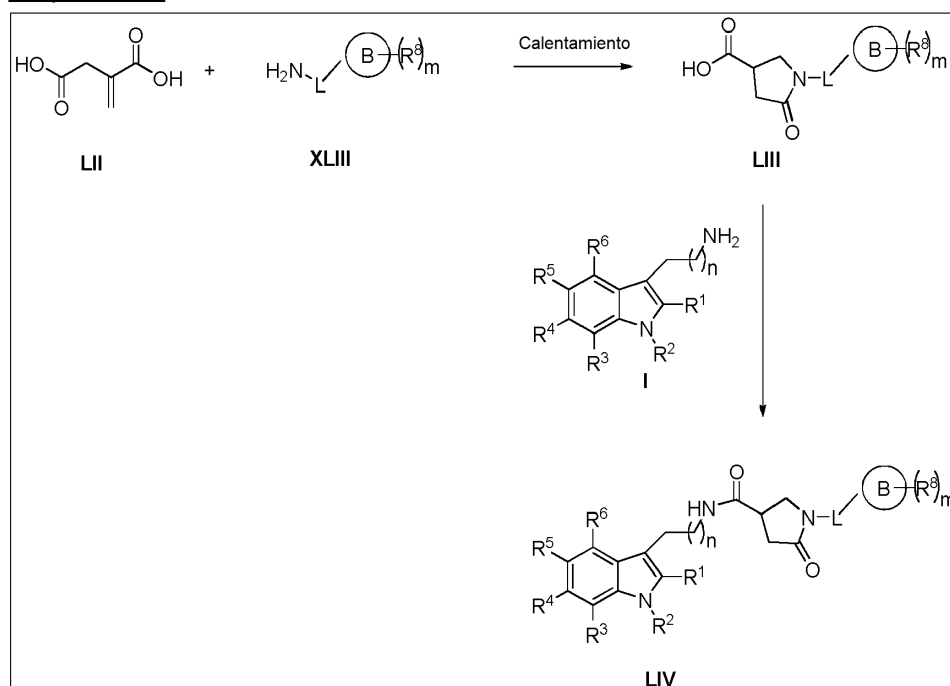


Esquema 11: todos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , L, B, n, m y LG son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus realizaciones y fórmulas.

La condensación de productos intermedios XLVI (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) con productos intermedios de fórmula XLVII en la que R es un grupo protector de éster tal como metilo o etilo y en presencia de azida de sodio en una mezcla de disolventes próticos polares (por ejemplo, propanol, *tert*-butanol, H_2O , ...) y con una catálisis basada en cobre proporciona los productos intermedios deseados con fórmula IL. Similarmente, la condensación de productos intermedios XLVIII (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) con productos intermedios de fórmula XLVII en la que R es un grupo protector de éster tal como metilo o etilo y en una mezcla de disolventes próticos polares (por ejemplo, propanol, *tert*-butanol, H_2O , ...) y con una catálisis basada en cobre proporciona los productos intermedios deseados con fórmula IL. El grupo protector de éster R se hidroliza bajo condiciones normales básicas y los productos intermedios de fórmula L se hacen reaccionar con productos intermedios I siguiendo procedimientos que son conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante proporcionando productos intermedios de fórmula LI.

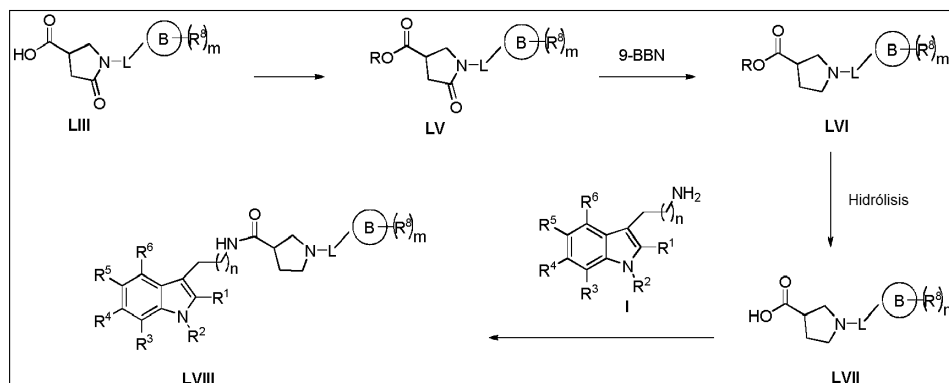
Síntesis de derivados de 1-sustituido-2-oxopirrolidin-4-carboxamida

Esquema 12:



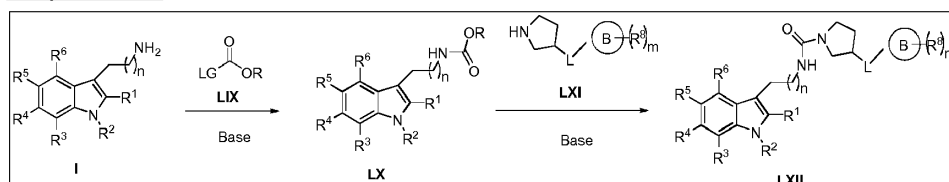
Esquema 12: todos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , L, B, n y m son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus realizaciones y fórmulas.

La condensación del producto intermedio LII (comercialmente disponible) con productos intermedios de fórmula general XLIII (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) en un disolvente prótico polar (lo más preferentemente H_2O) a alta temperatura (lo más preferentemente 100 °C) como se describe en la siguiente referencia (ARKIVOC, (XV), 303-314, 2007) proporciona productos intermedios de fórmula LIII. Estos productos intermedios LIII se hacen reaccionar con productos intermedios I siguiendo procedimientos que son conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante proporcionando productos intermedios de fórmula LIV.

Síntesis de derivados de 1-sustituido-pirrolidin-3-carboxamida**Esquema 13:**

Esquema 13: todos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , L, B, n y m son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus realizaciones y fórmulas.

- 5 Se convierten productos intermedios de fórmula LIII en productos intermedios de fórmula LV en la que R es un grupo protector de éster tal como metilo o etilo bajo procedimientos de esterificación estándar conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante. La función de lactama de los productos intermedios LV se reduce entonces en presencia de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, THF) a una temperatura que sube de TA a 65 °C (lo más preferentemente 65 °C) con el fin de obtener los productos intermedios deseados LVI. Puede encontrarse más información en las siguientes referencias (Tetrahedron Lett., 40, 3673-76, 1999; Tetrahedron, 64(21), 4803-4816; 2008). El grupo protector de éster R se hidroliza bajo condiciones normales básicas y los productos intermedios de fórmula LVII se hacen reaccionar con productos intermedios I siguiendo procedimientos que son conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante proporcionando productos intermedios de fórmula LVIII.

15 Síntesis de derivados de 3-sustituido-pirrolidin-1-carboxamida**Esquema 14:**

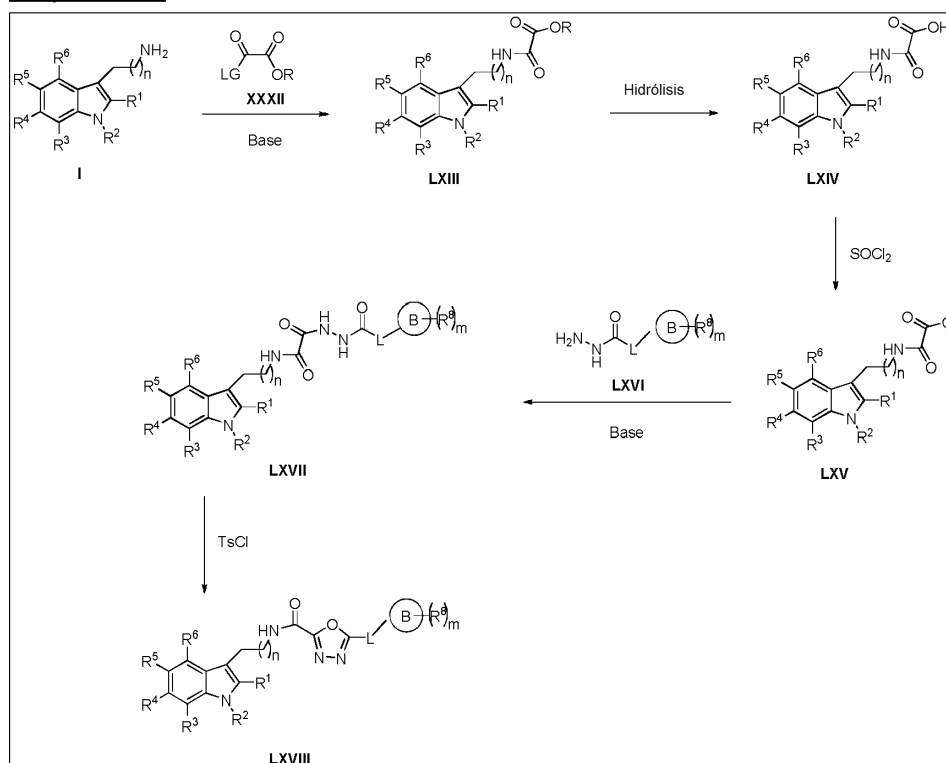
Esquema 14: todos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , L, B, n, m y LG son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus realizaciones y fórmulas.

- 20 La condensación de productos intermedios de fórmula I con productos intermedios de fórmula LIX (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) y en la que R es un grupo protector de éster tal como metilo o etilo y LG es un grupo saliente solo seleccionado de halógeno en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, piridina, ...) a una temperatura que sube de -10 °C a temperatura ambiente, en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, diclorometano, DMF, THF ...) proporciona productos intermedios de fórmula LX. Estos productos intermedios LX se hacen reaccionar posteriormente con productos intermedios de fórmula LXI (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) con el fin de obtener los compuestos deseados con fórmula LXII. De antemano, los productos intermedios LXI pueden activarse mediante tratamiento con una base fuerte (lo más preferentemente NaH) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, THF, DMF, ...) a una temperatura que sube de 0 °C a ta, con el fin de potenciar la reactividad de la amina.

30

Síntesis de derivados de 5-sustituido-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

Esquema 15:

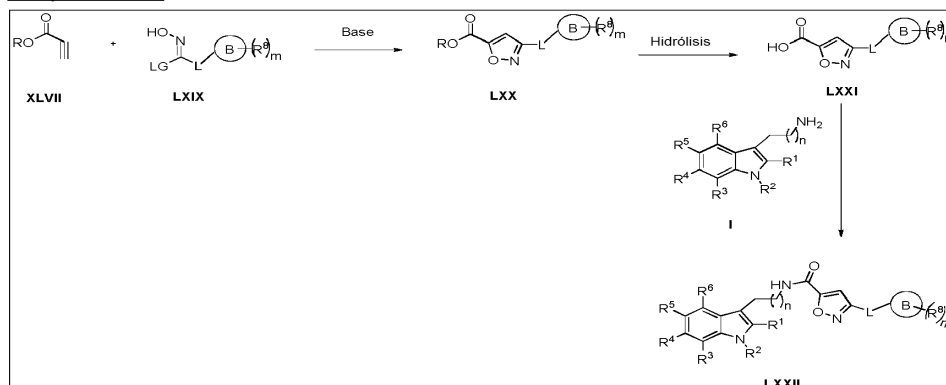


Esquema 15: todos de $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, L, B, n, m$ y LG son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus realizaciones y fórmulas.

- 5 La condensación de productos intermedios **I** con productos intermedios de fórmula general **XXXII** (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) y en la que R es un grupo protector de éster tal como metilo o etilo y LG es un grupo saliente solo seleccionado de halógeno, en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, piridina, ...) a una temperatura que sube de $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a $50\text{ }^\circ\text{C}$, en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, diclorometano, DMF, THF ...)
- 10 proporciona productos intermedios de fórmula **LXIII**. El grupo protector de éster R se hidroliza bajo condiciones normales básicas y los productos intermedios de fórmula **LXIV** se convierten en productos intermedios de fórmula general **LXV**. Estos productos intermedios se hacen reaccionar con derivados de hidrazida de fórmula **LXVI** (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo diclorometano, THF, DMF...)
- 15 en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, K_2CO_3 , piridina, ...) a una temperatura que sube de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a temperatura ambiente para proveer los productos intermedios de fórmula **LXVII** que se involucran en una reacción de ciclación en presencia de cloruro de p-toluenosulfonilo proporcionando los compuestos esperados de fórmula general **LXVIII**.

Síntesis de derivados de 3-sustituido-isoxazol-5-carboxamida

Esquema 16:



Esquema 16: todos de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, L, B, n, m y LG son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus realizaciones y fórmulas.

5 Los productos intermedios de fórmula general XLVII (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) en la que R es un grupo protector de éster tal como metilo o etilo se hacen reaccionar con productos intermedios de fórmula general LXIX (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante) en la que LG es un grupo saliente solo seleccionado de halógeno en presencia de una base (por ejemplo, DABCO, NaHCO₃, ...) a una temperatura que sube de temperatura ambiente a 90 °C, en un disolvente prótico y/o aprótico polar (por ejemplo, EtOH, H₂O, acetato de etilo, ...) 10 proporcionando productos intermedios de fórmula general LXX. El grupo protector de éster R se hidroliza bajo condiciones normales básicas y los productos intermedios de fórmula LXXI se hacen reaccionar con productos intermedios I siguiendo procedimientos que son conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante proporcionando productos intermedios de fórmula LXXII.

Ejemplos

15 Los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de ilustrar la presente invención y ni mucho menos deben interpretarse para limitar el alcance de la presente invención.

La Parte A representa la preparación de los compuestos (productos intermedios y compuestos finales) mientras que la Parte B representa los ejemplos farmacológicos.

20 Todas las purificaciones de HPLC preparativa mencionadas en esta parte experimental se han llevado a cabo con el siguiente sistema: un detector de UV/Visible Waters 2489, un módulo en gradiente binario Waters 2545, un colector III de fracciones de Waters y un inyector Dual Flex de Waters.

Las separaciones se realizaron con una columna X-Bridge Prep C18, 100 x 19 mm, 5 µm, equipada con una precolumna X-Bridge C18, 5 µm, 19 x 10 mm.

25 La elución se llevó a cabo con los métodos descritos en las siguientes tablas, y las longitudes de onda de detección se fijaron a 210 y 254 nm.

Disolvente A: Acetato de amonio puriss p.a. para HPLC 10 mM en agua milliQ, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio puriss p.a. para HPLC.

Disolvente B: acetonitrilo calidad para HPLC.

Método 1 de HPLC

Tiempo (min)	Caudal ml/min	Disolvente A %	Disolvente B %
0	20	60	40
2,00	20	60	40
7,00	20	20	80
7,10	20	10	90
10,00	20	10	90
10,50	20	60	40
16,00	20	60	40

30

Método 2 de HPLC

Tiempo (min)	Caudal ml/min	Disolvente A %	Disolvente B %
0	20	50	50
2,00	20	50	50
9,00	20	10	90
11,00	20	10	90

ES 2 627 957 T3

11,20	20	50	50
16,00	20	50	50

Método 3 de HPLC

Disolvente A: Ácido fórmico calidad para CL-EM 0,1 % en agua milliQ

Disolvente B: Acetonitrilo calidad para HPLC.

Tiempo (min)	Caudal ml/min	Disolvente A %	Disolvente B %
0	20	50	50
2,00	20	50	50
9,00	20	10	90
11,00	20	10	90
11,20	20	50	50
16,00	20	50	50

5

Método 4 de HPLC

Disolvente A: Acetato de amonio puriss p.a. para HPLC 10m M en agua milliQ, ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio puriss p.a. para HPLC.

Disolvente B: Acetonitrilo para HPLC.

Tiempo (min)	Caudal ml/min	Disolvente A %	Disolvente B %
0	20	80	20
2,00	20	80	20
8,00	20	10	90
10,80	20	10	90
11,00	20	80	20
16,00	20	80	20

10

Método 5 de HPLC

Disolvente A: Ácido fórmico calidad para CL-EM 0,1 % en agua milliQ

Disolvente B: Ácido fórmico calidad para CL-EM 0,1 % en acetonitrilo calidad para HPLC.

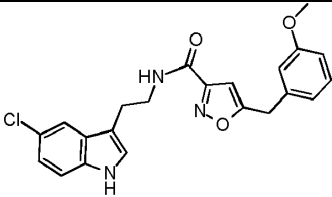
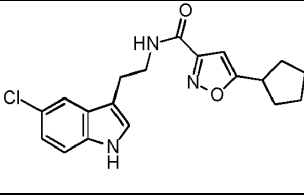
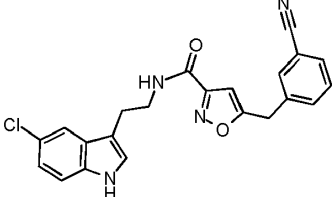
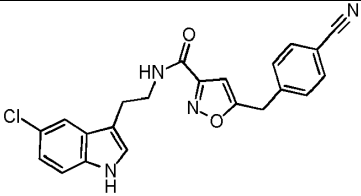
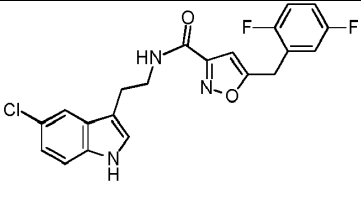
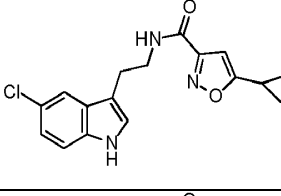
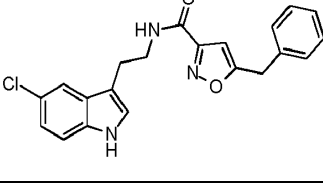
Tiempo (min)	Caudal ml/min	Disolvente A %	Disolvente B %
0	20	80	20
2,00	20	80	20
7,00	20	40	60
8,00	20	10	90
10,80	20	10	90
11,00	20	80	20

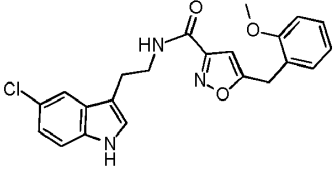
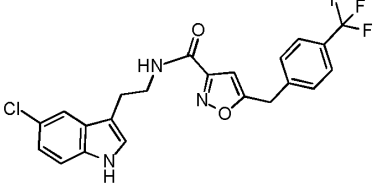
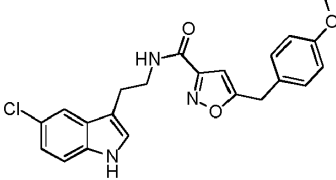
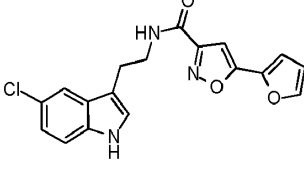
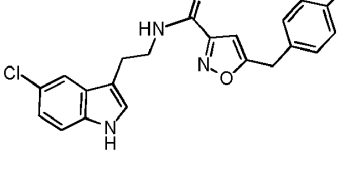
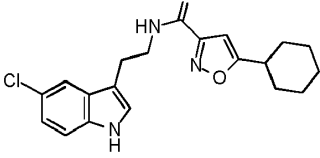
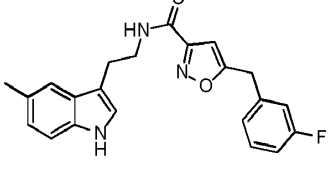
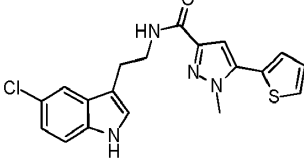
16,00	20	80	20
-------	----	----	----

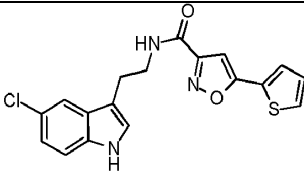
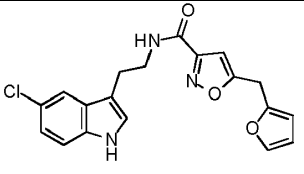
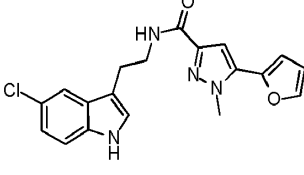
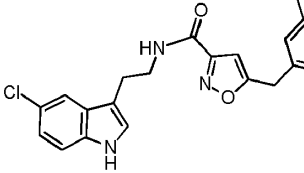
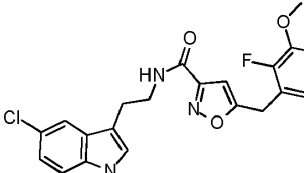
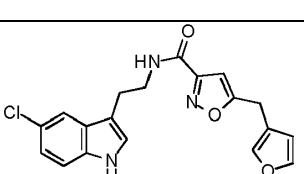
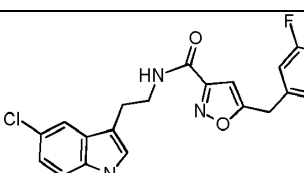
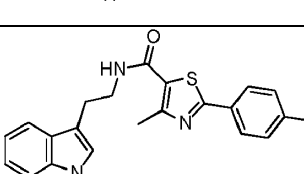
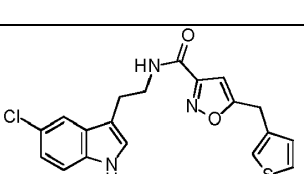
Compuestos a modo de ejemplo de la presente invención se muestran en la Tabla 1 (Tabla 1A y 1 B)

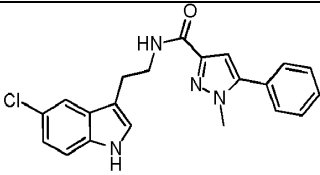
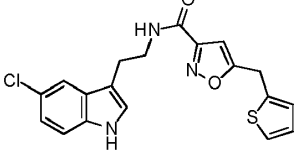
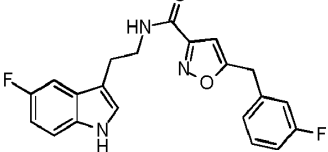
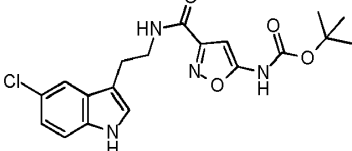
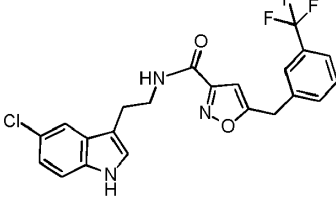
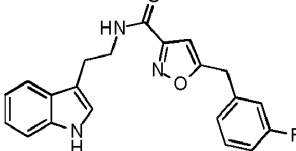
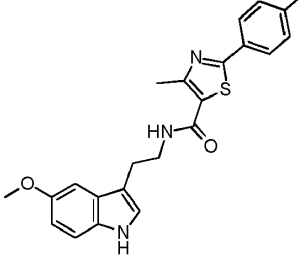
Tabla 1

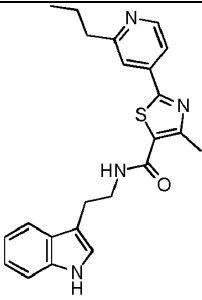
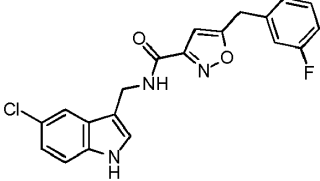
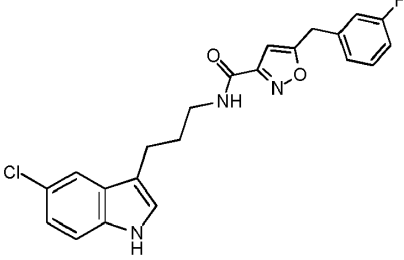
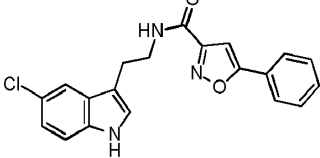
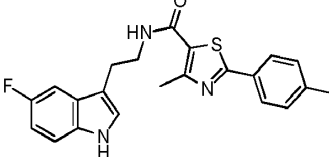
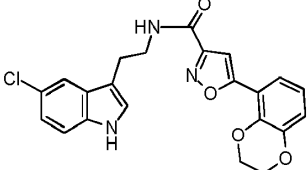
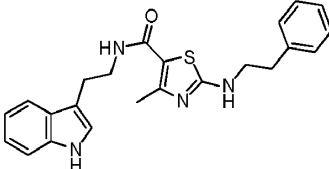
Tabla 1A

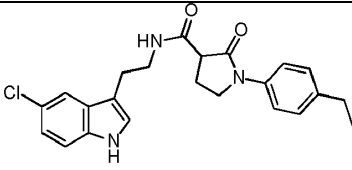
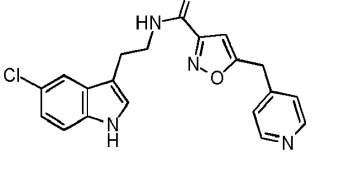
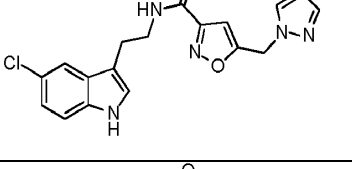
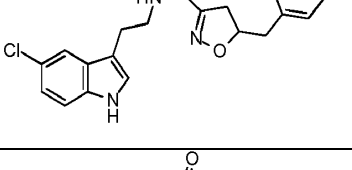
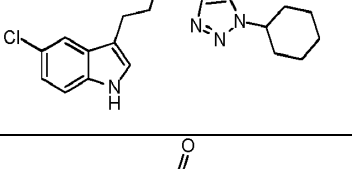
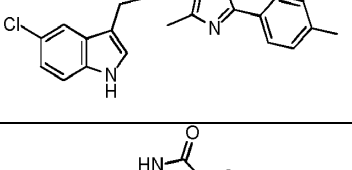
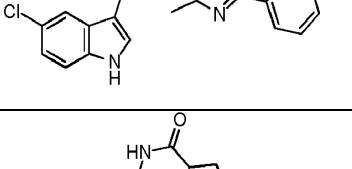
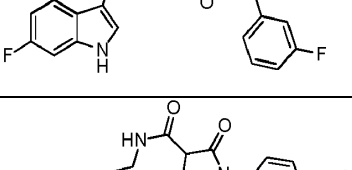

Código de compuesto	ESTRUCTURA
D1	
D2	
D3	
D4	
D5	
D6	
D7	

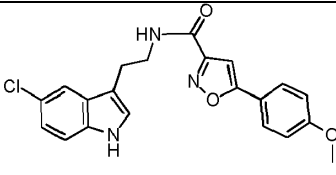
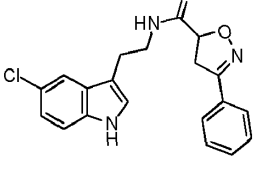
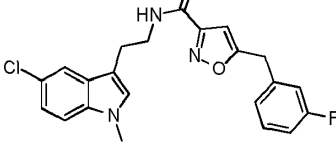
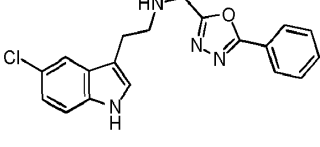
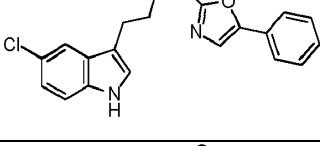
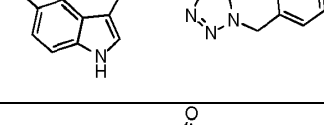
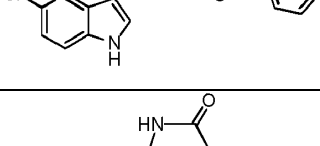
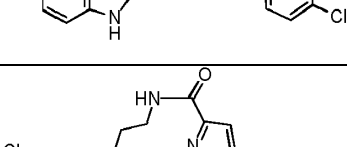
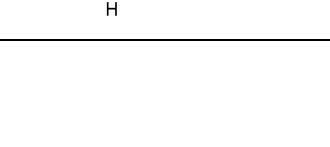
Código de compuesto	ESTRUCTURA
D8	
D9	
D10	
D11	
D12	
D13	
D14	
D15	

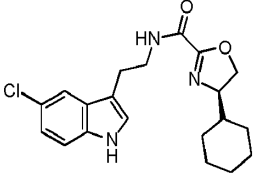
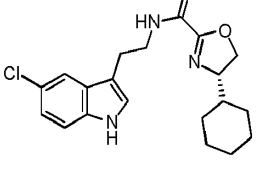
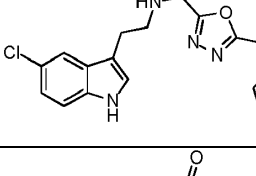
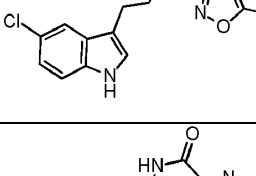
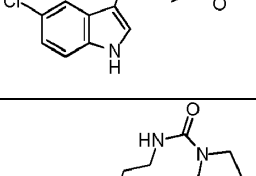
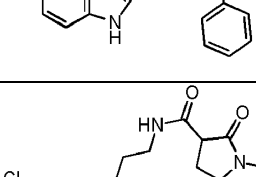
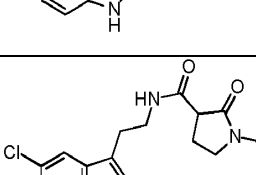
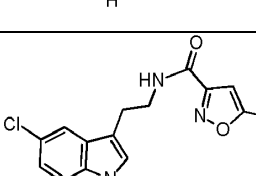
Código de compuesto	ESTRUCTURA
D16	
D17	
D19	
D20	
D21	
D22	
D23	
D24	
D25	

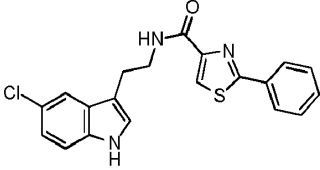
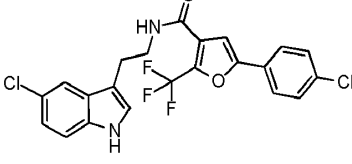
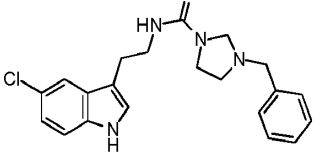
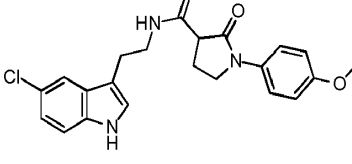
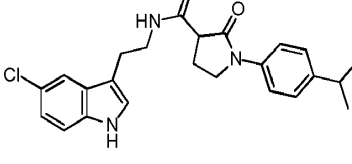
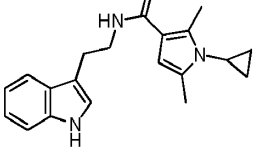
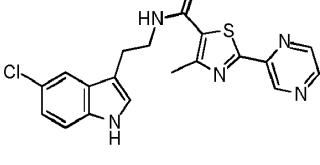
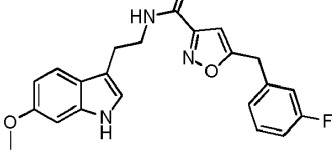
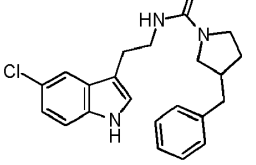
Código de compuesto	ESTRUCTURA
D26	
D27	
D28	
D29	
D30	
D31	
D32	

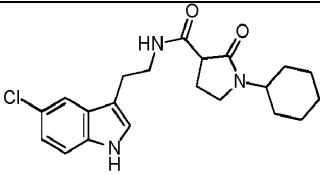
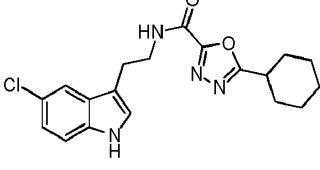
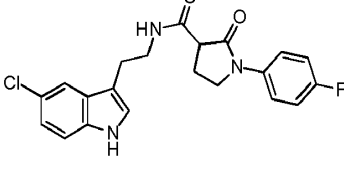
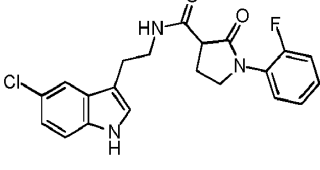
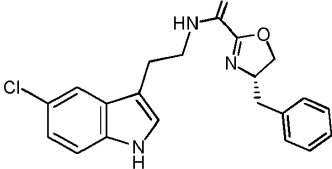
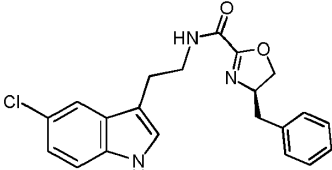
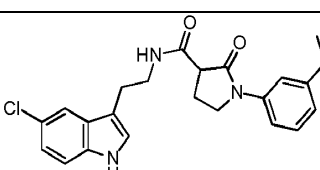
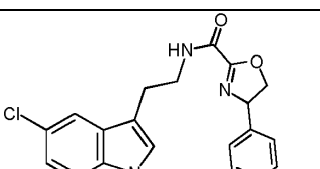
Código de compuesto	ESTRUCTURA
D33	
D34	
D35	
D36	
D37	
D38	
D39	

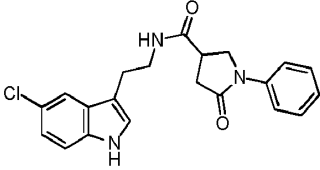
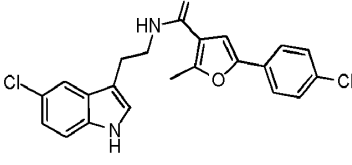
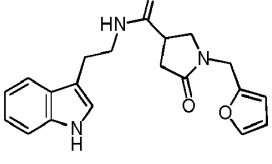
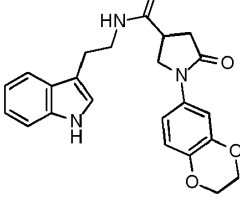
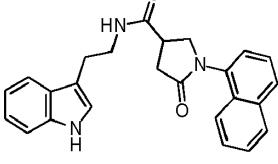
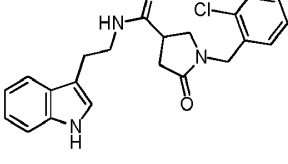
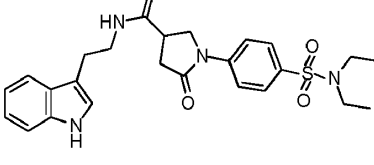
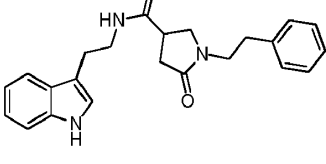
Código de compuesto	ESTRUCTURA
D40	
D41	
D42	
D43	
D44	
D45	
D46	
D47	
D48	

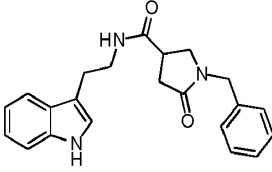
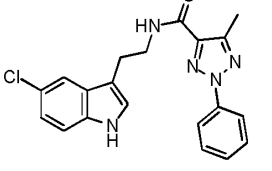
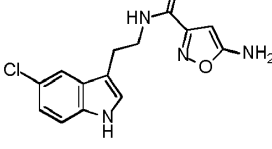
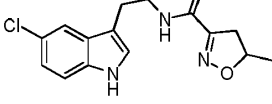
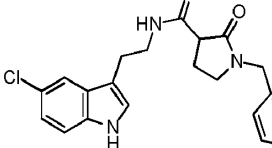
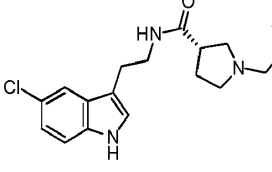
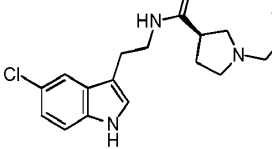
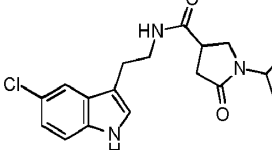
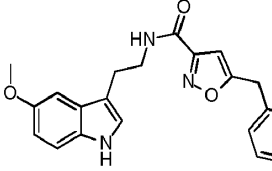
Código de compuesto	ESTRUCTURA
D49	
D50	
D51	
D52	
D53	
D54	
D55	
D56	
D57	

Código de compuesto	ESTRUCTURA
D58	
D59	
D60	
D61	
D62	
D63	
D64	
D65	
D66	

Código de compuesto	ESTRUCTURA
D67	
D68	
D69	
D70	
D71	
D72	
D73	
D74	
D75	

Código de compuesto	ESTRUCTURA
D76	
D77	
D78	
D79	
D80	
D81	
D82	
D83	

Código de compuesto	ESTRUCTURA
D84	
D85	
D86	
D87	
D88	
D89	
D90	
D91	

Código de compuesto	ESTRUCTURA
D92	
D93	
D94	
D95	
D96	
D97	
D98	
D99	
D100	

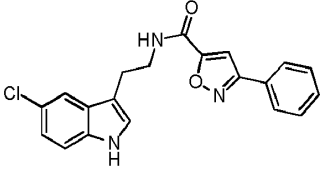
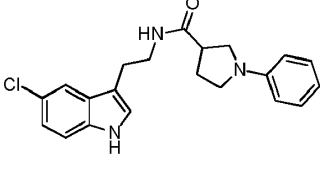
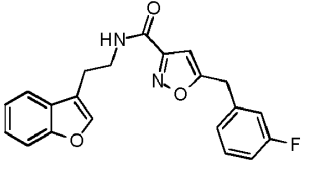
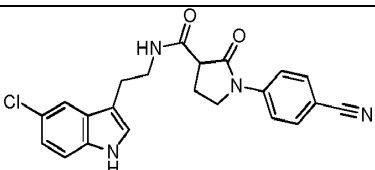
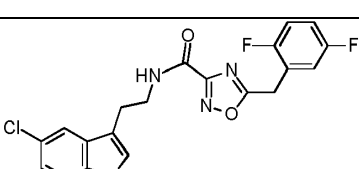
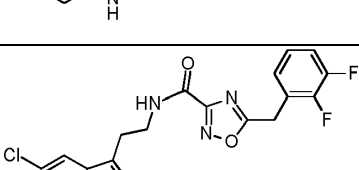
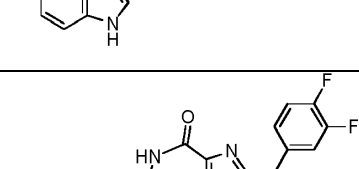
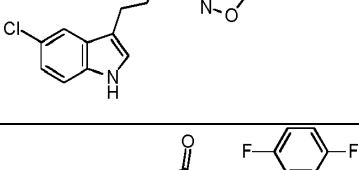
Código de compuesto	ESTRUCTURA
D101	
D102	
D103	
D104	
D105	
D106	
D107	
D108	

Tabla 1B

Código de compuesto	ESTRUCTURA	Código de compuesto	ESTRUCTURA
---------------------	------------	---------------------	------------

Código de compuesto	ESTRUCTURA	Código de compuesto	ESTRUCTURA
D109		D163	
D110		D164	
D111		D165	
D112		D166	
D113		D167	
D114		D168	
D115		D169	
D116		D170	
D117		D171	
D118		D172	
D119		D173	

Código de compuesto	ESTRUCTURA	Código de compuesto	ESTRUCTURA
D120		D174	
D121		D175	
D122		D176	
D123		D177	
D124		D178	
D125		D179	
D126		D180	
D127		D181	
D128		D182	
D129		D183	
D130		D184	

Código de compuesto	ESTRUCTURA	Código de compuesto	ESTRUCTURA
D131		D185	
D132		D186	
D133		D187	
D134		D188	
D135		D189	
D136		D190	
D137		D191	
D138		D192	
D139		D193	
D140		D194	

Código de compuesto	ESTRUCTURA	Código de compuesto	ESTRUCTURA
D141		D195	
D142		D196	
D143		D197	
D144		D198	
D145		D199	
D146		D200	
D147		D201	
D148		D202	
D149		D203	
D150		D204	
D151		D205	

Código de compuesto	ESTRUCTURA	Código de compuesto	ESTRUCTURA
D152		D206	
D153		D207	
D154		D208	
D155		D209	
D156		D210	
D157		D211	
D158		D212	
D159		D213	
D160		D214	
D161		D215	
D162		D216	

PARTE A

PRODUCTO INTERMEDIO 1 - PREPARACIÓN DE 5-cloroisoxazol-3-carboxilato de etilo.

5 Se añadió una mezcla de trietilamina (13,12 ml; 90,73 mmoles) en 1,1-dicloroetano (75 ml) a 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (5,5 g; 36,29 mmoles) en 1,1-dicloroetano (50 ml) durante un periodo de 2 h, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y se repartió entre agua (75 ml) y diclorometano (75 ml). Las acuosas se extrajeron con diclorometano, las fases orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 5-cloroisoxazol-3-carboxilato de etilo 2,5 g (39 %).

ESI/APCI(+):176 (M+H).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,61 (s, 1H); 4,46 (q, 2H); 1,42 (t, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 2 - PREPARACIÓN DE ácido 5-cloroisoxazol-3-carboxílico.

15 Se añadió etil-5-cloroisoxazol (1,5 g; 8,54 mmoles) a una mezcla de hidróxido de litio (10 ml; 2 M en agua) y dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El material en bruto se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M; las fases se separaron y las acuosas se extrajeron con acetato de etilo. Las orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida y el material en bruto 1,2 g (95 %) se usó sin más purificación.

PRODUCTO INTERMEDIO 3 - PREPARACIÓN DE 5-cloro-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida.

20 Se agitó una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamonio (1,3 g; 5,62 mmoles), ácido 5-cloroisoxazol-3-carboxílico (0,912 g; 6,19 mmoles), HATU (hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio) (2,35 g; 6,19 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,6 ml; 14,06 mmoles) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida. El material en bruto se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando 5-cloro-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida (0,204 g; 11 %).

25 ESI/APCI(+):324 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 4 - PREPARACIÓN DE 5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo.

30 A una mezcla de alcohol propargílico (1,0 ml; 16,76 mmoles) y 2-nitroacetato de etilo (3,79 ml; 33,52 mmoles) en etanol (23,5 ml) en un tubo a presión Ace se añadió 1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano (DABCO, 0,194 g; 1,68 mmoles). El tubo se calentó a 80 °C durante 72 h. Después de enfriarse, la mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 0 a 6 % de metanol en diclorometano) dando 2,32 g (81 %) de 5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo como un aceite.

ESI/APCI(+): 172 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 5 - PREPARACIÓN DE ácido 5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxílico.

35 Se agitó la mezcla de 5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,5 g; 8,76 mmoles) e hidróxido sódico 1 M (18 ml; 18 mmoles) a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se añadió salmuera (40 ml) y el pH de la disolución se ajustó a 2 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N. La disolución ácida se extrajo con 8X60 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente produjo 1,20 g (95 %) de ácido 5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxílico como un sólido blanco que se usó sin más purificación.

PRODUCTO INTERMEDIO 6 - PREPARACIÓN DE 5-(bromometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo.

40 *Método 1*

45 Se añadió tetrabromuro de carbono (5,44 g; 16,39 mmoles) a la disolución de trifetilfosfina (4,34 g, 16,39 mmoles) en THF (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta suspensión verde se añadió una disolución de 5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,87 g, 10,93 mmoles) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El material sólido se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 15 a 100 % de diclorometano en heptano) proporcionando 1,73 g (68 %) de 5-(bromometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo como un sólido.

Método 2

50 Se añadió gota a gota una disolución de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (11 g; 70,41 mmoles) en acetato de etilo (60 ml) a temperatura ambiente a una mezcla de 3-bromoprop-1-ino (15,2 ml; 141 mmoles), bicarbonato sódico

(11,95 g; 141 mmoles), acetato de etilo (400 ml) y agua (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y el sólido se eliminó por filtración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 15 a 100 % de diclorometano en heptano) dando 14,38 g (87 %) de 5-(bromometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

5 ESI/APCI(+): 234 (M+H).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,74 (s, 1H); 4,50 (s, 2H); 4,45 (q, 2H); 1,42 (t, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 7 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(clorometil)isoxazol-3-carboxamida.

10 Se añadió cloruro de tionilo (0,5 ml; 7,26 mmoles) a una mezcla de ácido 5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,207 g; 7,26 mmoles) y se agitó a 80 °C durante 72 h. La disolución se concentró a presión reducida y el material en bruto se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió a una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,370 g; 1,60 mmol) y trietilamina (0,524 ml; 3,62 mmoles) en diclorometano (5 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(clorometil)isoxazol-3-carboxamida 0,088 g (22 %).

15

ESI/APCI(+): 338 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 8 - PREPARACIÓN DE 5-(bromometil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida.

20 Se añadió tetrabromuro de carbono (1,71 g; 5,16 mmoles) a la disolución de trifetilfosfina (1,35 g, 5,16 mmoles) en THF (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A esta suspensión verde se añadió una disolución de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-hidroximetil)isoxazol-3-carboxamida (1,10 g; 3,44 mmoles) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando 0,900 g (68 %) de 5-(bromometil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido.

25

ESI/APCI(+): 382 (M+H), 404 (M+Na).

PRODUCTO INTERMEDIO 9 - PREPARACIÓN DE ácido 5-(etoximetil)isoxazol-3-carboxílico.

30 A una suspensión aceitosa de 5-(bromometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (0,680 g; 2,91 mmoles) en hidróxido sódico acuoso 1 M (6,4 ml; 6,4 mmoles) se añadió 1 ml de etanol. La suspensión aceitosa se transformó inmediatamente en una suspensión sólida blanco. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El pH de la disolución se ajustó entre 2 y 3 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N. La disolución se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron proporcionando 0,189 g (38 %) de ácido 5-(etoximetil)isoxazol-3-carboxílico como un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa.

35 PRODUCTO INTERMEDIO 10 - PREPARACIÓN DE 5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo.

40 Se añadieron 1,2-dimetoxietano (8 ml) y agua (2 ml) a la mezcla de 5-(bromometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (0,710 g; 3,03 mmoles), ácido 3-fluorofenilborónico (0,481 g; 3,34 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,176 g; 0,151 mmoles) y carbonato sódico (0,646 g, 6,07 mmoles). La mezcla se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 min y se evaporó. El residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 15 a 100 % de diclorometano en heptano) proporcionando 0,460 g (61 %) de 5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo como un aceite amarillo.

ESI/APCI(+): 250 (M+H), 272 (M+Na).

PRODUCTO INTERMEDIO 11 - PREPARACIÓN DE ácido 5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxílico.

45 Se añadió etanol (3 ml) a la mezcla de 5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (0,688 g; 2,82 mmoles) e hidróxido sódico 1 M (10,5 ml; 10,5 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para eliminar el etanol. La disolución acuosa se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N a pH 0-1. El precipitado formado se recogió por filtración y se secó. Se obtuvo 0,5026 g (82 %) de ácido 5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxílico como un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa.

50 PRODUCTO INTERMEDIO 12 - PREPARACIÓN DE ácido 3-(etoxicarbonil)isoxazol-5-carboxílico.

Se preparó una disolución 2 M de reactivo de Jones mediante la adición de 6 g de óxido de cromo (VI) a una disolución de H₂SO₄ (8,1 g) en agua (25,5 ml). A una disolución de 5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo

(4,00 g; 23,37 mmoles) en acetona en un baño de hielo se añadió gota a gota durante un periodo de 20 min el reactivo de Jone (27,71 ml; 51,42 mmoles). La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 3,5 horas adicionales. Se añadieron 5 ml de 2-propanol y la agitación continuó durante 1 hora adicional. La disolución se volvió verde. Se añadieron salmuera (60 ml) y acetato de etilo (150 ml) a la mezcla de reacción y después de la separación, la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de bisulfito de sodio (15 g en 100 ml de H₂O) y con salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación de la disolución suministró 3,03 g (70 %) de ácido 3-(etoxicarbonil)isoxazol-5-carboxílico como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 142 (M+H -CO₂).

ESI/APCI(-): 184 (M-H).

10 PRODUCTO INTERMEDIO 13 - PREPARACIÓN DE 5-(*terc*-butoxicarbonilamino)isoxazol-3-carboxilato de etilo.

A una disolución de ácido 3-(etoxicarbonil)isoxazol-5-carboxílico (2,00 g; 10,80 mmoles), trietilamina (1,74 ml; 12,42 mmoles) y *terc*-butanol (2,58 ml; 27,01 mmoles) en tolueno (25 ml) se añadió a temperatura ambiente azida de difenilfosforilo (2,74 ml; 12,42 mmoles). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se calentó a 100 °C durante 4 h. Después de la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 1 a 6 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando 1,47 g (53 %) de 5-(*terc*-butoxicarbonilamino)isoxazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 257 (M+H), 279 (M+Na).

ESI/APCI(-): 255 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 14 - PREPARACIÓN DE ácido 5-(*terc*-butoxicarbonilamino)isoxazol-3-carboxílico.

20 Se añadió hidróxido sódico 1M (14,05 ml; 14,05 mmoles) a 5-(*terc*-butoxicarbonilamino)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,44 g; 5,62 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución se acidificó hasta pH 0-2 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N. Hubo formación de un precipitado blanco. La suspensión se enfrió en un baño de hielo durante 5 min y el precipitado se recogió por filtración y se secó proporcionando 1,03 g de un sólido blanco. El filtrado se extrajo con (3 X 50 ml) de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron proporcionando 0,191 g de un sólido blanco. Se obtuvo un total de 1,22 g (95 %) de ácido 5-(*terc*-butoxicarbonilamino)isoxazol-3-carboxílico como un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa

PRODUCTO INTERMEDIO 15 - PREPARACIÓN DE 5-ciclopropilisoxazol-3-carboxilato de etilo.

30 Se irradió una disolución de etilciclopropano (0,40 ml; 4,58 mmoles), 2-nitroacetato de etilo (1,30 ml; 11,46 mmoles), y 1,4-diazobis[2.2.2]octano (DABCO, 0,053 g; 0,458 mmoles) en etanol (3 ml) en un horno microondas a 150 °C durante 20 min y entonces se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la disolución se lavó con agua. La fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 20 a 100 % de diclorometano en heptano) proporcionando 0,765 g (92 %) de 5-ciclopropilisoxazol-3-carboxilato de etilo como un aceite amarillo.

35 ESI/APCI(+): 182 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 16 - PREPARACIÓN DE ácido 5-ciclopropilisoxazol-3-carboxílico.

40 Se agitó la mezcla de 5-ciclopropilisoxazol-3-carboxilato de etilo (0,550 g; 3,04 mmoles) e hidróxido sódico acuoso 1 M (9,11 ml; 9,11 mmoles) a temperatura ambiente durante el fin de semana (72 h). El pH de la disolución se ajustó a 1 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó proveyendo 0,446 g (96 %) de ácido 5-ciclopropilisoxazol-3-carboxílico como un sólido.

ESI/APCI(+): 154 (M+H), 176 (M+Na).

ESI/APCI(-): 152 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 17 - PREPARACIÓN DE 5-ciclopentilisoxazol-3-carboxilato de etilo.

45 A una mezcla de etilciclopentano (0,74 ml; 6,05 mmoles) y 2-nitroacetato de etilo (1,37 ml; 12,11 mmoles) en etanol (9 ml) en un tubo a presión Ace se añadió 1,4-diazobis[2.2.2]octano (DABCO, 0,070 g; 0,60 mmoles). El tubo se calentó a 80 °C durante 96 h. La mezcla se evaporó. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 20 a 80 % de diclorometano en heptano) del residuo proporcionó 1,21 g (96 %) de 5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo como un aceite.

50 ESI/APCI(+): 210 (M+H), 232 (M+Na).

PRODUCTO INTERMEDIO 18 - PREPARACIÓN DE ácido 5-ciclopentilisoaxazol-3-carboxílico.

5 Se agitó la mezcla de 5-ciclopentilisoaxazol-3-carboxilato de etilo (1,10 g; 5,26 mmoles) e hidróxido sódico 1 M (13,14 ml; 13,14 mmoles) a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se acidificó hasta pH 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N. El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. Se aislaron 0,827 g (87 %) de 5-ciclopentilisoaxazol-3-carboxílico como un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa.

PRODUCTO INTERMEDIO 19 - PREPARACIÓN DE 5-ciclohexilisoaxazol-3-carboxilato de etilo.

10 A una mezcla de etilciclohexano (0,600 g; 5,44 mmoles) y 2-nitroacetato de etilo (1,23 ml; 10,87 mmoles) en etanol (9 ml) en un tubo a presión Ace se añadió 1,4-diazobis[2.2.2]octano (DABCO, 0,070 g; 0,60 mmoles). El tubo se calentó a 80 °C durante 96 h. La mezcla se evaporó. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 20 a 80 % de diclorometano en heptano) del residuo proporcionó 1,18 g (97 %) de 5-ciclohexilisoaxazol-3-carboxilato de etilo como un aceite.

ESI/APCI(+): 224 (M+H), 246 (M+Na).

PRODUCTO INTERMEDIO 20 - PREPARACIÓN DE ácido 5-ciclohexilisoaxazol-3-carboxílico.

15 Se agitó la mezcla de 5-ciclohexilisoaxazol-3-carboxilato de etilo (1,13 g; 5,06 mmoles) e hidróxido sódico 1 M (12,65 ml; 12,65 mmoles) a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se acidificó hasta pH 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N. El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. Se aislaron 0,944 g (96 %) de 5-ciclohexilisoaxazol-3-carboxílico como un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa.

20 PRODUCTO INTERMEDIO 21 - PREPARACIÓN DE 5-fenil-4,5-dihidroisoaxazol-3-carboxilato de etilo.

25 Se agitó una mezcla de 2-nitroacetato de etilo (0,96 ml; 8,70 mmoles), estireno (0,5 ml; 4,35 mmoles) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) (0,050 mg, 0,438 mmoles) en etanol (2 ml) a 80 °C durante 60 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 5-fenil-4,5-dihidroisoaxazol-3-carboxilato de etilo, 0,234 g (25 %).

ESI/APCI(+): 220 (M+H), y 242 (M+Na).

PRODUCTO INTERMEDIO 22 - PREPARACIÓN DE ácido 5-fenil-4,5-dihidroisoaxazol-3-carboxílico.

30 Se disolvió 5-fenil-4,5-dihidroisoaxazol-3-carboxilato de etilo (0,1 g; 0,4 mmoles) en una mezcla de hidróxido sódico (5 ml, 1 M, agua) y dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida. La disolución resultante se acidificó y se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró a presión reducida, el material en bruto se usó sin más purificación.

PRODUCTO INTERMEDIO 23 - PREPARACIÓN DE 5-ciclohexil-4,5-dihidroisoaxazol-3-carboxilato de etilo.

35 Se agitó una mezcla de 2-nitroacetato de etilo (0,96 ml; 8,70 mmoles), vinilciclohexano (0,6 ml; 4,35 mmoles), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) (0,050 mg, 0,438 mmoles) y etanol (2 ml) a 80 °C durante 60 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 5-fenil-4,5-dihidroisoaxazol-3-carboxilato de etilo, 0,690 g (63 %).

ESI/APCI(+): 226 (M+H), 248 (M+Na).

PRODUCTO INTERMEDIO 24 - PREPARACIÓN DE ácido 5-ciclohexil-4,5-dihidroisoaxazol-3-carboxílico.

40 Se disolvió 5-ciclohexil-4,5-dihidroisoaxazol-3-carboxilato de etilo (0,1 g; 0,44 mmoles) en una mezcla de hidróxido sódico (5 ml, 1 M en agua) y dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida. La disolución resultante se acidificó y se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró a presión reducida, el material en bruto se usó sin más purificación.

PRODUCTO INTERMEDIO 25 - PREPARACIÓN DE 5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoaxazol-3-carboxilato de etilo.

45 A una mezcla de alcohol alílico (0,650 ml; 9,35 mmoles) y 2-nitroacetato de etilo (2,65 ml; 23,37 mmoles) en etanol (12 ml) en un tubo a presión Ace se añadió 1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano (DABCO, 0,189 g; 1,64 mmoles). El tubo se calentó a 80 °C durante 48 h. La mezcla se evaporó. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 0 a 6 % de metanol en diclorometano) del residuo proporcionó 1,51 g (93 %) de 5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoaxazol-3-carboxilato de etilo como un aceite.

50 ESI/APCI(+): 174 (M+H), 196 (M+Na).

PRODUCTO INTERMEDIO 26 - PREPARACIÓN DE 5-(etoximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo.

Se añadió hidruro de sodio (0,141 g; 3,51 mmoles) a una disolución de 5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo (0,338 g; 1,76 mmoles) en DMF (3 ml) en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 10 min antes de la adición de yodoetano (0,430 ml; 5,27 mmoles). Se eliminó el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la evaporación, el residuo se repartió entre salmuera y diclorometano y la disolución se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 1-6 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando 0,142 g (40 %) de 5-(etoximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo.

ESI/APCI(+): 224 (M+Na).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,95 (m, 1H); 4,35 (q, 2H); 3,57 (m, 4H); 3,24 (dd, 1H); 3,12 (dd, 1H), 1,37 (t, 3H); 1,20 (t, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 27 - PREPARACIÓN DE ácido 5-(etoximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxílico.

Se añadió una disolución 1 M de hidróxido sódico (5 ml; 5 mmoles) a la disolución de 5-(etoximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo (0,135 g, 0,67 mmoles) en etanol (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se acidificó hasta pH 0-1 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron proporcionando 0,109 g (94 %) de ácido 5-(etoximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxílico como un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa.

PRODUCTO INTERMEDIO 28 - PREPARACIÓN DE 5-bencil-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo.

A una mezcla de alilbenceno (0,73 ml; 5,39 mmoles) y 2-nitroacetato de etilo (1,53 ml; 13,48 mmoles) en etanol (12 ml) en un tubo a presión Ace se añadió 1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano (DABCO, 0,106 g; 0,92 mmoles). El tubo se calentó a 80 °C durante 60 h. La mezcla se evaporó. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 15 a 100 % de diclorometano en heptano) del residuo proporcionó 1,06 g (85 %) de 5-bencil-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo como un aceite.

ESI/APCI(+): 234 (M+H), 256 (M+Na).

25 PRODUCTO INTERMEDIO 29 - PREPARACIÓN DE 3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo.

Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de N-hidroxibencimidoilo (0,500 g; 3,21 mmoles) en acetato de etilo (4 ml) a la mezcla de acrilato de metilo (0,58 ml; 6,43 mmoles), bicarbonato sódico (0,818 g; 9,64 mmoles), agua 0,1 ml y acetato de etilo (16 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 22 horas. El sólido se eliminó por filtración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 15 a 100 % de diclorometano en heptano) proporcionando 0,482 g (73 %) de 3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo como un sólido blanco. ESI/APCI(+): 206 (M+H), 228 (M+Na).

PRODUCTO INTERMEDIO 30 - PREPARACIÓN DE ácido 1-bencil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico.

Se irradió una mezcla de bencilamina (0,962 ml; 8,82 mmoles) y 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,5 g; 2,94 mmoles) en etanol (3 ml) en un horno microondas durante 3 minutos a 100 °C y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 30 a 100 % de acetato de etilo en heptano con 5 % de ácido acético) proporcionando 0,512 g (79 %) de ácido 1-bencil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico.

ESI/APCI(+): 220 (M+H), y 242 (M+Na).

ESI/APCI(-): 218 (M-H).

40 PRODUCTO INTERMEDIO 31 - PREPARACIÓN DE ácido 2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxílico.

Se irradió una mezcla de anilina (0,803 ml; 8,82 mmoles) y 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,5 g; 2,94 mmoles) en etanol (3 ml) en un horno microondas durante 3 minutos a 100 °C y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 30 a 100 % de acetato de etilo en heptano con 5 % de ácido acético) proporcionando 0,456 g (76 %) de ácido 2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxílico.

ESI/APCI(+): 206 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 32 - PREPARACIÓN DE ácido 1-ciclohexil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico.

Se irradió una mezcla de ciclohexilamina (1,02 ml; 8,82 mmoles) y 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,5 g; 2,94 mmoles) en etanol (3 ml) en un horno microondas durante 3 minutos a 100 °C y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 30 a 100 % de

acetato de etilo en heptano con 5 % de ácido acético) proporcionando 0,228 g (36 %) de ácido 1-ciclohexil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico.

ESI/APCI(+): 212 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 33 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(4-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico.

- 5 Se irradió una mezcla de 4-etilanilina (1,1 ml; 8,73 mmoles) y 6,6-dimetil-5,7-dioxaspiro[2.5]octano-4,8-diona (0,5 g; 2,94 mmoles) en etanol (3 ml) en un horno microondas durante 3 minutos a 100 °C y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 10 a 80 % de acetato de etilo en heptano con 5 % de ácido acético) proporcionando ácido 1-(4-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico, 0,453 g (67 %). ESI/APCI(+): 234 (M+H), 255 (M+Na).

10 ESI/APCI(-): 232 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 34 - PREPARACIÓN DE 4-metil-2-*p*-toliltiazol-5-carboxilato de etilo.

- 15 Se disolvieron 4-metilbenzotioamida (0,312 g; 2,00 mmoles) y 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (0,323 ml; 2,10 mmoles) en etanol (3 ml). La mezcla se irradió en un horno microondas a 170 °C durante 10 min. Después de la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 20 a 100 % de diclorometano en heptano) proporcionando 0,359 g (69 %) de 4-metil-2-*p*-toliltiazol-5-carboxilato de etilo como un sólido.

ESI/APCI(+): 262 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 35 - PREPARACIÓN DE ácido 4-metil-2-*p*-toliltiazol-5-carboxílico.

- 20 Se irradió la mezcla de 4-metil-2-*p*-toliltiazol-5-carboxilato de etilo (0,200 g; 0,765 mmoles) e hidróxido sódico (0,0643 g; 1,61 mmoles) en agua (4 ml) y etanol (8 ml) en un horno microondas a 130 °C durante 5 min. La mezcla se concentró (eliminación de etanol), y el pH de la disolución se ajustó a 3 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N. La disolución ácida se extrajo con (3x10 ml) de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporaron proporcionando 0,157 g (88 %) de ácido 4-metil-2-*p*-toliltiazol-5-carboxílico como un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa.

25 PRODUCTO INTERMEDIO 36 - PREPARACIÓN DE (5-cloro-1*H*-indol-3-il)metanamina.

- 30 Se agitó una disolución de 5-cloro-1*H*-indol-3-carbaldehído (0,690 g; 3,76 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (0,366 g; 5,27 mmoles) y acetato sódico (0,463 g; 5,65 mmoles) en etanol (10 ml) a reflujo durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó y el residuo resultante (oxima en bruto) se disolvió en ácido acético glacial (30 ml). Se añadió polvo de cinc (1,48 g; 22,59 mmoles) a la disolución, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de Celite, la torta se lavó con acetato de etilo, y la disolución orgánica se concentró a presión reducida. Se añadió una disolución acuosa de carbonato sódico al residuo y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron proporcionando la (5-cloro-1*H*-indol-3-il)metanamina como un sólido marrón, que se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

35 ESI/APCI(+): 164 (M+H-NH₃).

ESI/APCI(-): 179 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 37 - PREPARACIÓN DE 3-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)propan-1-ol.

- 40 Se agitó una mezcla de clorhidrato de (4-clorofenil)hidracina (5,26 g; 28,50 mmoles) y 3,4-dihidro-2*H*-pirano (2,63 ml; 28,50 mmoles) en una mezcla de agua (9 ml) y dioxano (36 ml) a 100 °C durante 48 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La fase acuosa se separó y adicionalmente se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 0 a 6 % de metanol en diclorometano) proporcionando 3,85 g (64 %) de 3-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)propan-1-ol como un residuo aceitoso.

45 ESI/APCI(+): 210.

ESI/APCI(-): 208 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 38 - PREPARACIÓN DE 3-(3-bromopropil)-5-cloro-1*H*-indol.

- 50 Se añadió tetrabromuro de carbono (2,37 g; 7,15 mmoles) a la disolución de trifenilfosfina (1,90 g; 7,15 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Entonces se añadió una

disolución del producto intermedio 37 (1 g; 4,77 mmoles) en tetrahidrofurano (12 ml) a la suspensión verde y la mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 2 a 40 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,791 g, (61 %) de 3-(3-bromopropil)-5-cloro-1*H*-indol como un residuo aceitoso oscuro.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,06 (dd, 1H); 3,54 (t, 2H); 2,80 (t, 2H); 2,13 (quint, 2H).

PRODUCTO INTERMEDIO 39 - PREPARACIÓN DE 3-(3-azidopropil)-5-cloro-1*H*-indol.

Se agitó una mezcla del producto intermedio 38 (0,730 g; 2,68 mmoles) y azida de sodio (0,522 g; 8,03 mmoles) en DMF (5 ml) durante 18 h y entonces se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y diclorometano. Después de la separación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y los volátiles se evaporaron a presión reducida proveyendo (0,664 g) del 3-(3-azidopropil)-5-cloro-1*H*-indol deseado como un residuo aceitoso que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

PRODUCTO INTERMEDIO 40 - PREPARACIÓN DE 3-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)propan-1-amina.

A una disolución del producto intermedio 39 (0,299 g; 1,27 mmoles) en tetrahidrofurano (9 ml) se añadieron trifetilfosfina (0,354 g; 1,34 mmoles) y agua (0,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h y entonces se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y se añadieron 10 ml de ácido clorhídrico 6 N. Después de la separación, la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2x10 ml) y el pH se ajustó a 14 con una disolución de hidróxido sódico 6 N. Esta disolución básica se extrajo con diclorometano (3x20 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó proporcionando 0,089 g (34 %) de 3-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)propan-1-amina como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 209 (M+H).

ESI/APCI(-): 207 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 41 - PREPARACIÓN DE ácido 5-bencil-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxílico.

Se añadió hidróxido sódico 1 M (7,1 ml; 7,1 mmoles) al producto intermedio 28 (0,55 g; 2,36 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. La disolución se acidificó hasta pH 0-1 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración y se secó proporcionando 0,277 g (57 %) de ácido 5-bencil-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxílico como un sólido blanco que se usó sin más purificación.

PRODUCTO INTERMEDIO 42 - PREPARACIÓN DE ácido 5-bencil-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxílico.

Se añadió hidróxido sódico 1M (6,2 ml; 6,2 mmoles) al producto intermedio 29 (0,421 g; 2,05 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. La disolución se acidificó hasta pH 0-1 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración y se secó proporcionando (0,313 g (80 %) de ácido 5-bencil-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxílico como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 214 (M+Na).

ESI/APCI(-): 190 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 43 - PREPARACIÓN DE 2-(1-ciclohexil-2-hidroxietilamino)-2-oxoacetato de (S)-metilo.

Se añadió trietilamina (1,24 ml; 8,85 mmoles) a la mezcla de (L)-2-ciclohexilglicinol (1,05 g; 6,81 mmoles) y 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (0,666 ml; 7,01 mmoles) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se diluyó con diclorometano (40 ml) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de carbonato sódico, y agua. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 1 a 20 % de metanol en diclorometano) proveyendo 0,667 g (43 %) de 2-(1-ciclohexil-2-hidroxietilamino)-2-oxoacetato de (S)-metilo como un aceite.

ESI/APCI(+): 230 (M+H), 252 (M+Na).

ESI/APCI(-): 228 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 44 - PREPARACIÓN DE ácido (S)-2-(1-ciclohexil-2-hidroxietilamino)-2-oxoacético.

Se añadió hidróxido sódico 1M (8,7 ml; 8,7 mmoles) a 2-(1-ciclohexil-2-hidroxietilamino)-2-oxoacetato de (S)-metilo (0,660 g; 2,88 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución se acidificó hasta pH 0-1 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó proporcionando 0,350 g (56 %) de ácido (S)-2-(1-ciclohexil-2-hidroxietilamino)-2-oxoacético como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 216 (M+H).

ESI/APCI(-): 214 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 45 - PREPARACIÓN DE (S)-N¹-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-N²-(1-ciclohexil-2-hidroxi)etil)oxalamida.

- 5 Se agitó una mezcla de cloruro de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanaminio (0,250 g; 1,08 mmoles), producto intermedio 44 (0,244 g; 1,14 mmoles), HATU (0,452 g; 1,19 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,463 ml; 2,70 mmoles) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 1 a 10 % de metanol en diclorometano) dando
- 10 0,301 g de (S)-N¹-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-N²-(1-ciclohexil-2-hidroxi)etil)oxalamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 414 (M+Na).

ESI/APCI(-): 390 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 46 - PREPARACIÓN DE 2-(1-ciclohexil-2-hidroxi)etilamino)-2-oxoacetato de (*R*)-metilo.

- 15 Se añadió trietilamina (1,22 ml; 8,67 mmoles) a la mezcla de (*D*)-2-ciclohexilglicinol (1,04 g; 6,67 mmoles) y 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (0,653 ml; 6,87 mmoles) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se diluyó con diclorometano (40 ml) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de carbonato sódico, y agua. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 1 a 20 % de metanol en diclorometano) proporcionando
- 20 0,550 g (36 %) de 2-(1-ciclohexil-2-hidroxi)etilamino)-2-oxoacetato de (*R*)-metilo como un aceite.

- ESI/APCI(+): 230 (M+H), 252 (M+Na).

ESI/APCI(-): 228 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 47 - PREPARACIÓN DE ácido (*R*)-2-(1-ciclohexil-2-hidroxi)etilamino)-2-oxoacético.

- 25 Se añadió hidróxido sódico 1M (7,2 ml; 7,2 mmoles) al producto intermedio 46 (0,545 g; 2,38 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución se acidificó hasta pH 0-1 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó proveyendo
- 30 0,321 g (63 %) de ácido (*R*)-2-(1-ciclohexil-2-hidroxi)etilamino)-2-oxoacético como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 216 (M+H).

ESI/APCI(-): 214 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 48 - PREPARACIÓN DE (*R*)-N¹-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-N²-(1-ciclohexil-2-hidroxi)etil)oxalamida.

- 35 Se agitó una mezcla de cloruro de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanaminio (0,250 g; 1,08 mmoles), producto intermedio 47 (ácido (*R*)-2-(1-ciclohexil-2-hidroxi)etilamino)-2-oxoacético) (0,244 g; 1,14 mmoles), HATU (0,452 g; 1,19 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,463 ml; 2,70 mmoles) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 1 a 10 % de metanol en diclorometano) dando
- 40 0,351 g de (*R*)-N¹-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-N²-(1-ciclohexil-2-hidroxi)etil)oxalamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 414 (M+Na).

ESI/APCI(-): 390 (M-H).

- 40 PRODUCTO INTERMEDIO 49 - PREPARACIÓN DE ácido 5-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxílico.

- 45 Se calentó una mezcla de anilina (3,26 g; 34,68 mmoles) y 2-metilenoácido succínico (5,47 g; 41,62 mmoles) en agua (10 ml) en un tubo cerrado a 110 °C durante 30 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, 6N NaOH (13 ml) se añadió y el precipitado resultante se separó por filtración. El filtrado se acidificó con ácido clorhídrico 6 N a pH 1 y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó dando 6,92 g (97 %) de 5-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxílico ácido como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 206 (M+H), 228 (M+Na).

ESI/APCI(-): 204 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 50 - PREPARACIÓN DE 1-Ciclohexil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico ácido.

5 Una mezcla de ciclohexanamina (3,70 ml; 31,94 mmoles) y ácido 2-metilensuccínico (5,04 g; 41,62 mmoles) en agua (10 ml) en un tubo cerrado a 110 °C durante 21 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió NaOH 6 N (10 ml) y el precipitado resultante se separó por filtración. El filtrado se acidificó con ácido clorhídrico 6 N a pH 1 y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó dando 3,92 g (58 %) de ácido 1-ciclohexil-5-oxopiperididin-3-carboxílico como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 212 (M+H), 234 (M+Na).

ESI/APCI(-): 210 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 51 - PREPARACIÓN DE 5-feniloxazol-2-carboxilato de etilo.

10 Se añadió trietilamina (1,08 ml; 7,69 mmoles) a una mezcla de clorhidrato de 2-amino-1-feniletanona (0,550 g; 3,08 mmoles) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (0,369 ml; 3,23 mmoles) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 22 h y se diluyó con diclorometano (40 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de carbonato sódico, y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en oxocloruro de fósforo (V) (10 ml) y la disolución se sometió a reflujo durante 4 horas. Después de enfriarse, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano. Entonces, la fase orgánica se lavó cuidadosamente con una disolución acuosa saturada de carbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 15 a 100 % de diclorometano en heptano) proporcionando 0,146 g (rendimiento global del 22 %) de 5-feniloxazol-2-carboxilato de etilo como un sólido.

20 ESI/APCI(+): 218 (M+H), 240 (M+Na).

PRODUCTO INTERMEDIO 52 - PREPARACIÓN DE ácido 5-feniloxazol-2-carboxílico.

25 Se añadió hidróxido sódico 2M (1 ml; 2 mmoles) a una disolución del producto intermedio 51 (0,140 g; 0,644 mmoles) en etanol (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución se acidificó hasta pH 0-1 mediante la adición de una disolución de ácido clorhídrico 6 N y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó proveyendo 0,092 g (75 %) de ácido 5-feniloxazol-2-carboxílico como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 190 (M+H).

ESI/APCI(-): 188 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 53 - PREPARACIÓN DE 1-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo.

30 Se calentó una mezcla de propiolato de etilo (0,280 g; 2,24 mmoles) y ciclohexilazido (0,227 ml, 2,24 mmoles) en etanol a 90 °C en un tubo cerrado durante la noche. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se cristalizó en una mezcla de diclorometano-heptano dando 0,213 g (43 %) de 1-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo como cristales blancos.

PRODUCTO INTERMEDIO 54 - PREPARACIÓN DE 3-fenilisoxazol-5-carboxilato de etilo.

35 Se agitó una mezcla de propiolato de etilo (0,657 ml; 6,43 mmoles), cloruro de (E)-N-hidroxi-bencimididoilo (0,500 g; 3,21 mmoles) y bicarbonato sódico (0,818 g; 9,64 mmoles) en una mezcla de acetato de etilo (16 ml) y agua (1 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 5 a 80 % de diclorometano en heptano) proveyendo 0,295 g (42 %) de 3-fenilisoxazol-5-carboxilato de etilo.

40 ESI/APCI(+): 218 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 55 - PREPARACIÓN DE 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etilcarbamato de fenilo.

45 Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,745 g; 4,33 mmoles) a una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,500 g; 2,16 mmoles), y cloroformiato de fenilo (0,406 ml; 3,25 mmoles) en diclorometano (20 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se diluyó en diclorometano, se lavó con hidrogenosulfato de sodio (1 M, agua), carbonato sódico (1 M, agua) y salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida proveyendo 0,60 g (88 %) de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etilcarbamato de fenilo como un aceite amarillo.

ESI/APCI(+): 315 (M+H) 337 (M+Na).

PRODUCTO INTERMEDIO 56 - PREPARACIÓN DE 1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo.

Se agitó una disolución de azida de bencilo (0,200 ml; 1,61 mmoles), propiolato de etilo (0,163 ml; 1,61 mmoles), sulfato de cobre pentahidratado (0,016 ml, disolución 1 M en agua), ascorbato de sodio (0,161 ml; disolución 1 M en agua) en una mezcla de terc-butanol (3 ml) y agua (3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó en agua y el producto cristalizó proveyendo 0,090 g (24 %) de 1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo como cristales blancos.

ESI/APCI(+): 232 (M+H) 254 (M+Na).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,97 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,40 (q, 2H), 1,40 (t, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 57 - PREPARACIÓN DE 5-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxilato de metilo.

Se añadió yodometano (0,333 ml; 5,36 mmoles) a una mezcla del producto intermedio 49 (ácido 5-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxílico) (1,00 g; 4,87 mmoles) e hidrogenocarbonato de sodio (0,818 g; 9,75 mmoles) en DMF (10 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una semana. La disolución se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una disolución de carbonato sódico, una disolución de hidrogenosulfato de sodio y una disolución de tiosulfato de sodio, se secó y se concentró a presión reducida proporcionando 0,682 g (64 %) de 5-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxilato de metilo como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 220 (M+H), 242 (M+Na).

PRODUCTO INTERMEDIO 58 - PREPARACIÓN DE 1-fenilpirrolidin-3-carboxilato de metilo.

Se añadió 9-BBN (4,01 ml, disolución 0,5 M en THF) a una disolución del producto intermedio 57 (0,20 g; 0,912 mmoles) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 h bajo una atmósfera protectora de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió etanolamina (0,121 ml; 2,01 mmoles). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró a presión reducida proporcionando la noche y se filtró sobre una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida proporcionando 0,20 g (rendimiento cuantitativo) de 1-fenilpirrolidin-3-carboxilato de metilo como un aceite amarillo pálido que se usó sin más purificación.

ESI/APCI(+): 206 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 59 - PREPARACIÓN DE ácido 1-fenilpirrolidin-3-carboxílico.

Se disolvió el producto intermedio 58 (0,15 g; 0,709 mmoles) en una disolución de hidróxido sódico 2 M (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se acidificó con hidrogenosulfato de sodio. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró a presión reducida proporcionando 0,156 g (84 %) de ácido 1-fenilpirrolidin-3-carboxílico como un sólido rosa pálido que se usó sin más purificación.

PRODUCTO INTERMEDIO 60 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(4-cianofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico.

Se irradió una mezcla de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,500 g, 2,94 mmoles) y 4-aminobenzonitrilo (1,04 g, 8,82 mmoles) en etanol (3 ml) en un horno microondas durante 3 minutos a 100 °C. La disolución se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en una disolución de hidróxido sódico 6 N, se lavó con diclorometano, se acidificó con una disolución de hidrogenofosfato de sodio (1 M) a pH=2, se extrajo con acetato de etilo se secó y se concentró a presión reducida dando 0,240 g (36 %) de un sólido marrón que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

ESI/APCI(+): 246 (M+CH₃+H) espectro registrado en metanol.

PRODUCTO INTERMEDIO 61 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(3-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico.

Se irradió una mezcla de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,500 g; 2,94 mmoles) y 3-fluoroanilina (0,847 ml; 8,82 mmoles) en etanol (3 ml) en un horno microondas durante 3 minutos a 100 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en una disolución de hidróxido sódico 6 N, se lavó con diclorometano, se acidificó con una disolución de ácido clorhídrico 6 N a pH=2, se extrajo con acetato de etilo se secó y se concentró a presión reducida dando 0,560 g (85 %) de un sólido naranja oscuro que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

ESI/APCI(+): 224 (M+H), 246 (M+Na).

ESI/APCI(-): 222 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 62 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico.

Se irradió una mezcla de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,500 g; 2,94 mmoles) y 4-metoxianilina (1,09 g; 8,82 mmoles) en etanol (3 ml) en un horno microondas durante 3 minutos a 100 °C. La mezcla se concentró

a presión reducida y el residuo se disolvió en una disolución de hidróxido sódico 6 N, se lavó con diclorometano, se acidificó con una disolución de ácido clorhídrico 6 N a pH =2, se extrajo con acetato de etilo se secó y se concentró a presión reducida dando 0,11 g (16 %) de un sólido rosa pálido que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

5 ESI/APCI(+): 236 (M+H), 258 (M+Na).

ESI/APCI(-): 234 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 63 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(4-isopropilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico.

10 Se irradió una mezcla de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,500 g; 2,94 mmoles) y 4-isopropilanilina (1,21 ml; 8,82 mmoles) en etanol (3 ml) en un horno microondas durante 3 minutos a 100 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en una disolución de hidróxido sódico 6 N, se lavó con diclorometano, se acidificó con una disolución de ácido clorhídrico 6 N a pH=2, se extrajo con acetato de etilo se secó y se concentró a presión reducida dando 0,036 g (5 %) de un sólido verde pálido que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

ESI/APCI(+): 248 (M+H), 270 (M+Na).

15 ESI/APCI(-): 246 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 64 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico.

20 Se irradió una mezcla de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,500 g; 2,94 mmoles) y 2-fluoroanilina (0,851 ml; 8,82 mmoles) en etanol (3 ml) en un horno microondas durante 3 minutos a 100 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en una disolución de hidróxido sódico 6 N, se lavó con diclorometano, se acidificó con una disolución de ácido clorhídrico 6 N a pH=2, se extrajo con acetato de etilo se secó y se concentró a presión reducida dando 0,511 g (78 %) de un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

ESI/APCI(+): 246 (M+Na).

ESI/APCI(-): 222 (M-H).

25 PRODUCTO INTERMEDIO 65 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(3-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico.

30 Se irradió una mezcla de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,500 g; 2,94 mmoles) y 3-etilanilina (1,1 ml; 8,82 mmoles) en etanol (3 ml) en un horno microondas durante 3 minutos a 100 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en una disolución de hidróxido sódico 6 N, se lavó con diclorometano, se acidificó con una disolución de ácido clorhídrico 6 N a pH=2, se extrajo con acetato de etilo se secó y se concentró a presión reducida dando 0,240 g (35 %) de un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

ESI/APCI(+): 234 (M+H).

ESI/APCI(-): 232 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 66 - PREPARACIÓN DE ácido 2-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etilamino)-2-oxoacético.

35 Se añadió trietilamina (2,28 ml; 16,22 mmoles) a la mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (1,53 g; 6,49 mmoles) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (0,815 ml; 7,14 mmoles) en diclorometano (50 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se lavó con una disolución acuosa de carbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se añadieron etanol (2 ml) y agua (7,5 ml) al residuo resultante, seguido de una disolución 2 M de hidróxido sódico (9,5 ml, 19 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y el pH de la disolución se ajustó a 1 mediante la adición de un ácido clorhídrico 6 N. El precipitado se recogió, y se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad dando 1,36 g (81 %) de ácido 2-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etilamino)-2-oxoacético como un sólido amarillento.

40

ESI/APCI(-): 265 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 67 - PREPARACIÓN DE ácido 2-(2-hidroxi-1-feniletilamino)-2-oxoacético.

45 Se añadió trietilamina (0,775 ml; 5,52 mmoles) a la mezcla de (DL)-2-amino-2-feniletanol (0,515 g; 3,68 mmoles) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (0,441 ml; 3,86 mmoles) en diclorometano (15 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con 40 ml de diclorometano y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de carbonato sódico, y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (5,5 ml) y una disolución 2 M de hidróxido sódico (5,5 ml; 11 mmoles) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se

50

añadió agua (10 ml) y el pH de la disolución se ajustó a 1 mediante la adición de un ácido clorhídrico 6 N. El precipitado formado se separó por filtración, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (5x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad dando 0,567 g (74 %) de ácido 2-(2-hidroxi-1-feniletilamino)-2-oxoacético como un sólido blanco.

5 ESI/APCI(-): 208 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 68 - PREPARACIÓN DE N^1 -(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)- N^2 -(2-hidroxi-1-feniletil)oxalamida.

10 Se agitó la mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,256 g; 1,09 mmoles), ácido 2-(2-hidroxi-1-feniletilamino)-2-oxoacético (0,250 g; 1,19 mmoles), HATU (0,413 g; 1,09 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,474 ml; 2,71 mmoles) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, la fase orgánica se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de metanol en diclorometano) dando 0,440 g de N^1 -(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)- N^2 -(2-hidroxi-1-feniletil)oxalamida como un sólido blanco.

15 ESI/APCI(+): 386 (M+H), 408 (M+Na);

ESI/APCI(-): 384 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 69 - PREPARACIÓN DE ácido (S)-2-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-2-oxoacético.

20 Se añadió trietilamina (0,703 ml; 5,01 mmoles) a la mezcla de (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (0,515 g; 3,34 mmoles) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (0,400 ml; 3,50 mmoles) en diclorometano (15 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con 40 ml de diclorometano y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de carbonato sódico, y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (5 ml) y una disolución 2 M de hidróxido sódico (5 ml; 10 mmoles) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió agua (10 ml) y el pH de la disolución se ajustó a 1 mediante la adición de un ácido clorhídrico 6 N. El sólido formado se separó por filtración, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (5x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad dando 0,692 g (94 %) de ácido (S)-2-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-2-oxoacético como un sólido blanco.

25 se separó por filtración, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (5x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad dando 0,692 g (94 %) de ácido (S)-2-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-2-oxoacético como un sólido blanco.

ESI/APCI(-): 222 (M-H).

30 PRODUCTO INTERMEDIO 70 - PREPARACIÓN DE (S)- N^1 -(2-(5-Cloro-1H-indol-3-il)etil)- N^2 -(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)oxalamida.

35 Se agitó la mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,256 g; 1,09 mmoles), ácido (S)-2-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-2-oxoacético (0,267 g; 1,19 mmoles), HATU (0,413 g; 1,09 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,474 ml; 2,71 mmoles) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, la fase orgánica se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de metanol en diclorometano) dando 0,251 g (58 %) de (S)- N^1 -(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)- N^2 -(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)oxalamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 400 (M+H), 422 (M+Na).

ESI/APCI(-): 398 (M-H).

40 PRODUCTO INTERMEDIO 71 - PREPARACIÓN DE ácido (R)-2-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-2-oxoacético.

45 Se añadió trietilamina (0,703 ml; 5,01 mmoles) a la mezcla de (R)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (0,515 g; 3,34 mmoles) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (0,400 ml; 3,50 mmoles) en diclorometano (15 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con 40 ml de diclorometano y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de carbonato sódico, y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (5 ml) y una disolución 2 M de hidróxido sódico (5 ml; 10 mmoles) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió agua (10 ml) y el pH de la disolución se ajustó a 1 mediante la adición de un ácido clorhídrico 6 N. El precipitado formado se separó por filtración, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (5x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad dando 0,671 g (91 %) de ácido (R)-2-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-2-oxoacético como un sólido blanco.

50 2-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-2-oxoacético como un sólido blanco.

ESI/APCI(-): 222 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 72 - PREPARACIÓN DE (R)- N^1 -(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)- N^2 -(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)oxalamida.

- Se agitó la mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,210 g; 0,890 mmoles), ácido (R)-2-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-2-oxoacético (0,219 g; 0,979 mmoles), HATU (0,339 g; 0,890 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,389 ml; 2,23 mmoles) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, la fase orgánica se lavó con agua, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de metanol en diclorometano) dando 0,226 g (63 %) de (R)-N¹-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-N²-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)oxalamida como un sólido blanco.
- ESI/APCI(+): 400 (M+H), 422 (M+Na).
- ESI/APCI(-): 398 (M-H).
- 10 PRODUCTO INTERMEDIO 73 - PREPARACIÓN DE 5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo.
- Se añadieron 1,2-dimetoxietano (8 ml) y agua (2 ml) a la mezcla de 5-(bromometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,00 g; 4,27 mmoles), ácido 2,5-difluorofenilborónico (0,773 g; 4,70 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,248 g; 0,640 mmoles) y carbonato sódico (0,911 g; 8,55 mmoles). La mezcla se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 20 minutos. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 5 a 40 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,67 g (59 %) de 5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo como un aceite amarillo.
- ESI/APCI(+): 268 (M+H); 290 (M+Na).
- ESI/APCI(-): 266 (M-H).
- 20 PRODUCTO INTERMEDIO 74 - PREPARACIÓN DE ácido 5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxílico.
- Se añadió una disolución de hidróxido sódico 1 M (28 ml; 28 mmoles) a una disolución de 5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,50 g; 9,36 mmoles) en etanol (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se produjo una precipitación y la mezcla de reacción se dejó con agitación durante 30 minutos. La disolución se acidificó hasta pH 1 mediante la adición de una disolución de ácido clorhídrico 6 N. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida dando 1,90 g (84 %) de ácido 5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxílico como un sólido blanco.
- ESI/APCI(-): 194 (M-H-CO₂).
- PRODUCTO INTERMEDIO 75 - PREPARACIÓN DE 2-amino-2-(2-(2,5-difluorofenil)acetoxiimino)acetato de (Z)-etilo.
- Se preparó cloruro de 2-(2,5-difluorofenil)acetilo calentando durante la noche una suspensión de ácido 2,5-difluorofenilacético (0,865 g; 3,67 mmoles) y cloruro de tionilo (1,34 ml; 18,15 mmoles) en cloroformo (30 ml) a 80 °C. Después de la evaporación del disolvente y el exceso del cloruro de tionilo a presión reducida, el residuo se disolvió en diclorometano seco (10 ml). Esta disolución se añadió a una suspensión de 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de (Z)-etilo (0,500 g; 3,67 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,03 ml; 5,87 mmoles) en diclorometano seco (20 ml) enfriado a -10 °C y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 h y se vertió en una mezcla de hielo/agua. El precipitado blanco se separó por filtración y se lavó con diclorometano y se secó a presión reducida proporcionando 0,469 g (45 %) de 2-amino-2-(2-(2,5-difluorofenil)acetoxiimino)acetato de (Z)-etilo como un sólido blanco.
- ESI/APCI(+): 287 (M+H), 309 (M+Na).
- ESI/APCI(-): 285 (M-H).
- 40 PRODUCTO INTERMEDIO 76 - PREPARACIÓN DE 5-(2,5-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo.
- Se disolvió 2-amino-2-(2-(2,5-difluorofenil)acetoxiimino)acetato de (Z)-etilo (0,455 g; 1,59 mmoles) en piridina (10 ml). La disolución se calentó a 120 °C durante 2 h y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 0 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,301 g (71 %) de 5-(2,5-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.
- 45 ESI/APCI(+): 269 (M+H), 291 (M+Na).
- ESI/APCI(-): 267 (M-H).
- PRODUCTO INTERMEDIO 77 - PREPARACIÓN DE ácido 5-(2,5-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico.
- Se añadió una disolución de hidróxido sódico 1 M (2 ml, 2 mmoles) a una mezcla de 5-(2,5-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,150 g; 0,559 mmoles) en etanol (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH de la disolución se ajustó a 1 mediante la adición de una disolución de ácido
- 50

clorhídrico 6 N. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida proporcionando 0,124 g (92 %) de ácido 5-(2,5-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 241 (M+H).

Método general 1: Preparación de ácido 1-N-sustituido-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

- 5 Se irradió una mezcla de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (1,47 mmoles) y una amina (4,41 mmoles) en etanol (3 ml) en el horno microondas durante 5 minutos a 100 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en una disolución de hidróxido sódico (2N en agua), se lavó con DCM, se acidificó con una disolución de ácido clorhídrico 6 N en agua a pH =2, se extrajo con acetato de etilo se secó y se concentró a presión reducida dando el compuesto deseado que se usó sin más purificación.
- 10 PRODUCTO INTERMEDIO 78 - PREPARACIÓN DE ácido 2-oxo-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-carboxílico
- Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g, 1,47 mmoles) y 4-(trifluorometoxi)anilina (0,595 ml; 4,41 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 2-oxo-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-carboxílico 0,350 g (82 %) como un sólido amarillo.
- ESI/APCI(+): 290 (M+H).
- 15 PRODUCTO INTERMEDIO 79 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(ciclohexilmetil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico
- Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g, 1,47 mmoles) y ciclohexilmetanamina (0,574 ml; 4,41 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 1-(ciclohexilmetil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico 0,286 g (86 %) como un sólido amarillo.
- ESI/APCI(+): 226 (M+H).
- 20 PRODUCTO INTERMEDIO 80 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(2-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico
- Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g, 1,47 mmoles) y 2-metoxianilina (0,495 ml; 4,41 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 1-(2-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico 0,350 g (cuantitativo) como un sólido gris.
- ESI/APCI(+): 236 (M+H).
- 25 PRODUCTO INTERMEDIO 81 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(3-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico
- Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g, 1,47 mmoles) y 3-metoxianilina (0,495 ml; 4,41 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 1-(3-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico 0,350 g (cuantitativo) como un aceite marrón.
- ESI/APCI(+): 236 (M+H).
- 30 PRODUCTO INTERMEDIO 82 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(2-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico
- Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g, 1,47 mmoles) y 2-cloroanilina (0,464 ml; 4,41 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 1-(2-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico 0,253 g (72 %) como un sólido amarillo.
- ESI/APCI(+): 240 (M+H).
- 35 PRODUCTO INTERMEDIO 83 - PREPARACIÓN DE ácido 2-oxo-1-*m*-tolilpirrolidin-3-carboxílico
- Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g, 1,47 mmoles) y *m*-toluidina (0,470 ml; 4,41 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 2-oxo-1-*m*-tolilpirrolidin-3-carboxílico 0,270 g (84 %) como una película rosa.
- ESI/APCI(+): 220 (M+H).
- 40 PRODUCTO INTERMEDIO 84 - PREPARACIÓN DE ácido 2-oxo-1-*o*-tolilpirrolidin-3-carboxílico
- Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g, 1,47 mmoles) y *o*-toluidina (0,470 ml; 4,41 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 2-oxo-1-*o*-tolilpirrolidin-3-carboxílico 0,292 g (91 %) como una película blanca.
- ESI/APCI(+): 220 (M+H).
- 45 PRODUCTO INTERMEDIO 85 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g, 1,47 mmoles) y 1-metil-1H-pirazol-3-amina (0,428 g; 4,41 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico 0,063 g (21 %) como un aceite amarillo.

ESI/APCI(+): 210 (M+H).

5 PRODUCTO INTERMEDIO 86 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(3-(1H-pirrol-1-il)fenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g, 1,47 mmoles) y 3-(1H-pirrol-1-il)anilina (0,697 g; 4,41 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 1-(3-(1H-pirrol-1-il)fenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico 0,313 g (80 %) como un aceite marrón.

ESI/APCI(+): 271 (M+H).

10 PRODUCTO INTERMEDIO 87 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(2-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g, 1,47 mmoles) y 2-etilanilina (0,543 ml; 4,41 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 1-(2-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico 0,327 g (95 %) como un sólido rosa pálido.

ESI/APCI(+): 234 (M+H).

15 PRODUCTO INTERMEDIO 88 - PREPARACIÓN DE ácido 2-oxo-1-(1-feniletil)pirrolidin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g, 1,47 mmoles) y 1-feniletanamina (0,568 ml; 4,41 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 2-oxo-1-(1-feniletil)pirrolidin-3-carboxílico 0,306 g (89 %) como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 234 (M+H).

20 PRODUCTO INTERMEDIO 89 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(4-acetilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,500 g, 2,94 mmoles) y 1-(4-aminofenil)etanona (1,19 g, 1,19 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 1-(4-acetilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico 0,307 g (42 %) como un sólido amarillo brillante.

PRODUCTO INTERMEDIO 90 - PREPARACIÓN DE ácido 2-oxo-1-p-tolilpirrolidin-3-carboxílico

25 Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,500 g, 2,94 mmoles) y 1-(4-aminofenil)etanona (1,19 g, 1,19 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 2-oxo-1-p-tolilpirrolidin-3-carboxílico 0,644 g (cuantitativo) como un sólido amarillo brillante.

ESI/APCI(-): 218 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 91 - PREPARACIÓN DE ácido 2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico

30 Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,500 g, 2,94 mmoles) y 4-trifluorometilanilina (1,28 ml, 8,82 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico 0,343 g (43 %) como un sólido amarillo brillante.

PRODUCTO INTERMEDIO 92 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(3-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

35 Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g; 1,45 mmoles) y 3-cloroanilina (0,469 ml; 4,36 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 1-(3-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico 0,282 g (81 %) como un sólido.

ESI/APCI(+): 240 (M+H), 196 (M+H-CO₂).

PRODUCTO INTERMEDIO 93 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(4-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

40 Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g; 1,45 mmoles) y 4-cloroanilina (0,568 g; 4,36 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 1-(4-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico 0,234 g (67 %) como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 240 (M+H), 196 (M+H-CO₂).

PRODUCTO INTERMEDIO 94 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g; 1,45 mmoles) y 2,6-difluoroanilina (0,575 g; 4,36 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 1-(2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico 0,161 g (46 %) como un sólido.

ESI/APCI(+): 242 (M+H), 198 (M+H-CO₂).

- 5 PRODUCTO INTERMEDIO 95 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g; 1,45 mmoles) y 3-fluoro-4-(trifluorometil)anilina (0,806 g; 4,36 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico 0,147 g (35 %) como un sólido.

- 10 PRODUCTO INTERMEDIO 96 - PREPARACIÓN DE ácido 1-ciclopropil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g; 1,45 mmoles) y ciclopropanamina (0,309 ml; 4,36 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo 1-ciclopropil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico ácido 0,172 g (70 %) como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 170 (M+H), 192 (M+Na), 126 (M+H-CO₂).

- 15 ESI/APCI(-): 168 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 97 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(3,4-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g; 1,45 mmoles) y 3,4-difluoroanilina (0,442 ml; 4,36 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 1-(3,4-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico 0,172 g (70 %) como un sólido blanco.

- 20 ESI/APCI(+): 242 (M+H), 264 (M+Na), 198 (M+H-CO₂).

ESI/APCI(-): 240 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 98 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g; 1,45 mmoles) 3-fluoro-4-metoxianilina (0,628 g; 4,36 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico 0,336 g (91 %) como un sólido blanco.

- 25

ESI/APCI(+): 254 (M+H), 276 (M+Na), 210 (M+H-CO₂).

ESI/APCI(-): 252 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 99 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g; 1,45 mmoles) y 1,3-dihidroisobenzofuran-5-amina (0,608 g; 4,36 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 1-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico 0,300 g (84 %) como un sólido blanco.

- 30

ESI/APCI(+): 248 (M+H), 270 (M+Na), 204 (M+H-CO₂).

ESI/APCI(-): 246 (M-H).

- 35 PRODUCTO INTERMEDIO 100 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g; 1,45 mmoles) y 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina (0,593 g; 4,36 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico 0,255 g (71 %) como un sólido blanco.

- 40 ESI/APCI(+): 246 (M+H), 268 (M+Na), 202 (M+H-CO₂)

ESI/APCI(-): 244 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 101 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(3,5-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g; 1,45 mmoles) y 3,5-difluoroanilina (0,575 g; 4,36 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 1-(3,5-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico 0,167 g (48 %) como un sólido blanco.

- 45

ESI/APCI(+): 242 (M+H), 264 (M+Na), 198 (M+H-CO₂).

ESI/APCI(-): 240 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 102 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(3,4-dimetilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

- 5 Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g; 1,45 mmoles) y 3,4-dimetilanilina (0,540 g; 4,36 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 1-(3,4-dimetilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico 0,292 g (86 %) como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 234 (M+H), 256 (M+Na), 190 (M+H-CO₂).

ESI/APCI(-): 232 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 103 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

- 10 Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g; 1,45 mmoles) y 4-cloro-3-fluoroanilina (0,642 g; 4,36 mmoles) en etanol (3 ml). Se obtuvo ácido 1-(3,5-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico 0,150 g (40 %) como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 258 (M+H), 280 (M+Na), 214 (M+H-CO₂).

PRODUCTO INTERMEDIO 104 - PREPARACIÓN DE ácido 1-(1-metil-1H-indol-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

- 15 Este compuesto se preparó según el Método general 1 a partir de 6,6-dimetil-5,7-dioxaespiro[2.5]octano-4,8-diona (0,250 g; 1,45 mmoles) y 1-metil-1H-indol-5-amina (0,400 g; 2,74 mmoles) en etanol (3 ml). Se preparó ácido 1-(1-metil-1H-indol-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico 0,065 g (17 %) como un sólido.

ESI/APCI(+): 258 (M+H), 280 (M+Na), 214 (M+H-CO₂).

Método general 2: Preparación de 5-sustituido-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

20 Etapa I

Se agitó una mezcla de un ácido 2-arilacético (3,78 mmoles; 1 equivalente) y cloruro de oxalilo (4,16 mmoles, 1,1 equivalentes) en diclorometano (12 ml) con algunas gotas de DMF a temperatura ambiente durante 3 h.

Etapa II

- 25 La disolución resultante de la etapa I se añadió a una mezcla de 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (3,78 mmoles, 1 equivalente) y *N,N*-diisopropiletilamina (6,06 mmoles, 1,60 equivalentes) en diclorometano (6 ml) a -15 °C. Entonces, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 a 36 h y se vertió en una mezcla de hielo y agua. El precipitado formado se separó por filtración. Cuando no se formó un precipitado, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad.

Etapa III

- 30 El precipitado o el residuo de la etapa II se sometió a reflujo en un tubo cerrado con piridina (18 ml) durante 20 h y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice dando el compuesto deseado.

PRODUCTO INTERMEDIO 105 - PREPARACIÓN DE 5-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

- 35 Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (*etapa I*) ácido 2-(tiofen-3-il)acético (0,568 g; 3,78 mmoles), cloruro de oxalilo (0,352 ml; 4,16 mmoles) en diclorometano (12 ml) con algunas gotas de DMF; (*etapa II*) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,5 g; 3,78 mmoles); *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (6 ml) y (*etapa III*) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,343 g (38 %) de 5-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo.

- 40 ESI/APCI(+): 239 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 106 - PREPARACIÓN DE 5-(2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

- 45 Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (*etapa I*) ácido 2-*o*-tolilacético (0,568 g; 3,78 mmoles); cloruro de oxalilo (0,352 ml; 4,16 mmoles) en diclorometano (12 ml) con algunas gotas de DMF y (*etapa II*) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,5 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (6 ml) y (*etapa III*) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,165 g (18 %) de 5-(2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 248 (M+H).

ESI/APCI(-): 247 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 107 - PREPARACIÓN DE 5-(2-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

5 Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (*etapa I*) ácido 2-(2-clorofenil)acético (0,646 g; 3,78 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,352 ml; 4,16 mmoles) en diclorometano (12 ml) con algunas gotas de DMF y (*etapa II*) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,5 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (6 ml) y (*etapa III*) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,387 g (38 %) de 5-(2-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

10 ESI/APCI(+): 267 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 108 - PREPARACIÓN DE 5-(3-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

15 Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (*etapa I*) ácido 2-(3-clorofenil)acético (0,646 g; 3,78 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,352 ml; 4,16 mmoles) en diclorometano (12 ml) con algunas gotas de DMF y (*etapa II*) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,5 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (6 ml) y (*etapa III*) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,283 g (28 %) de 5-(3-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 267 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 109 - PREPARACIÓN DE 5-(2,4-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

20 Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (*etapa I*) ácido 2-(2,4-difluorofenil)acético (0,651 g; 3,78 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,352 ml; 4,16 mmoles) en diclorometano (12 ml) con algunas gotas de DMF y (*etapa II*) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,5 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (6 ml) y (*etapa III*) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,372 g (37 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

25 ESI/APCI(+): 269 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 110 - PREPARACIÓN DE 5-(2,6-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

30 Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (*etapa I*) ácido 2-(2,6-difluorofenil)acético (0,651 g; 3,78 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,352 ml; 4,16 mmoles) en diclorometano (12 ml) con algunas gotas de DMF y (*etapa II*) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,5 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (6 ml) y (*etapa III*) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,345 g (34 %) de 5-(2,6-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 269 (M+H).

35 PRODUCTO INTERMEDIO 111 - PREPARACIÓN DE 5-(2,3-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

40 Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (*etapa I*) ácido 2-(2,3-difluorofenil)acético (0,651 g; 3,78 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,352 ml; 4,16 mmoles) en diclorometano (12 ml) y (*etapa II*) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,5 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (6 ml) y (*etapa III*) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,079 g (8 %) de 5-(2,3-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 269 (M+H), 291 (M+Na).

ESI/APCI(-): 267 (M-H).

45 PRODUCTO INTERMEDIO 112 - PREPARACIÓN DE 5-(4-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (*etapa I*) ácido 2-(4-(trifluorometil)fenil)acético (0,773 g; 3,78 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,352 ml; 4,16 mmoles) en diclorometano (12 ml) con algunas gotas de DMF y (*etapa II*) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,5 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (6 ml) y (*etapa III*) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía

ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,345 g (34 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 269 (M+H).

5 PRODUCTO INTERMEDIO 113 - PREPARACIÓN DE 5-(3-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (*etapa I*) ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético (0,773 g; 3,78 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,352 ml; 4,16 mmoles) en diclorometano (12 ml) con algunas gotas de DMF y (*etapa II*) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,5 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (6 ml) y (*etapa III*) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,040 g (4 %) de 5-(3-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 301 (M+H).

ESI/APCI(-): 299 (M-H).

15 PRODUCTO INTERMEDIO 114 - PREPARACIÓN DE 5-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (*etapa I*) ácido 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acético (0,833 g; 3,78 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,352 ml; 4,16 mmoles) en diclorometano (12 ml) con algunas gotas de DMF y (*etapa II*) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,5 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (6 ml); (*etapa III*) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,124 g (10 %) de 5-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 317 (M+H).

ESI/APCI(-): 315 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 115 - PREPARACIÓN DE 5-(3-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

25 Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (*etapa I*) ácido 2-*m*-tolilacético (0,568 g; 3,78 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,352 ml; 4,16 mmoles) en diclorometano (12 ml) con algunas gotas de DMF y (*etapa II*) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,5 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (6 ml) y (*etapa III*) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,216 g (23 %) de 5-(3-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un aceite incoloro.

ESI/APCI(+): 247 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 116 - PREPARACIÓN DE 5-(2-metoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

35 Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (*etapa I*) ácido 2-(2-metoxifenil)acético (0,629 g; 3,78 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,352 ml; 4,16 mmoles) en diclorometano (12 ml) con algunas gotas de DMF y (*etapa II*) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,5 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (6 ml) y (*etapa III*) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,346 g (12 %) de 5-(2-metoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 263 (M+H).

40 PRODUCTO INTERMEDIO 117 - PREPARACIÓN DE 5-(3,5-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

45 Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (*etapa I*) ácido 2-(3,5-difluorofenil)acético (0,651 g; 3,78 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,352 ml; 4,16 mmoles) en diclorometano (12 ml) con algunas gotas de DMF y (*etapa II*) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,5 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (6 ml) y (*etapa III*) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,349 g (34 %) de 5-(3,5-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 269 (M+H).

ESI/APCI(-): 267 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 118 - PREPARACIÓN DE 5-(4-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (*etapa I*) ácido 2-p-tolilacético (0,568 g; 3,78 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,352 ml; 4,16 mmoles) en diclorometano (12 ml) con algunas gotas de DMF y (*etapa II*) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,5 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (6 ml) y (*etapa III*) piridina (12 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,2118 g (23 %) de 5-(4-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo.

ESI/APCI(+): 247 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 119 - PREPARACIÓN DE 5-(2,5-dimetoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

Se añadió cloruro de 2-(2,5-dimetoxifenil)acetilo (0,662 ml; 3,78 mmoles) a una mezcla de 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,500 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (18 ml) a -15 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en una mezcla de hielo y agua. El precipitado formado se separó por filtración, se suspendió en piridina (18 ml) y se sometió a reflujo en un tubo cerrado durante 20 h y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,414 g (37 %) de 5-(2,5-dimetoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un aceite amarillo.

ESI/APCI(+): 293 (M+H).

ESI/APCI(-): 291 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 120 - PREPARACIÓN DE 5-(3,4-dimetoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

Se añadió cloruro de 2-(3,4-dimetoxifenil)acetilo (0,650 ml; 3,78 mmoles) a una mezcla de 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,500 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (18 ml) a -15 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en una mezcla de hielo y agua. El precipitado formado se separó por filtración, se suspendió en piridina (18 ml) y se sometió a reflujo en un tubo cerrado durante 20 h y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,395 g (36 %) de 5-(3,4-dimetoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo.

ESI/APCI(+): 293 (M+H).

ESI/APCI(-): 292 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 121 - PREPARACIÓN DE 5-(3-metoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

Se añadió cloruro de 2-(3-metoxifenil)acetilo (1,18 ml; 7,57 mmoles) a una mezcla de 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,500 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (18 ml) a -15 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en una mezcla de hielo y agua. El precipitado formado se separó por filtración, se suspendió en piridina (18 ml) y se sometió a reflujo en un tubo cerrado durante 20 h y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,146 g (15 %) de 5-(3-metoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un aceite amarillo.

ESI/APCI(+): 263 (M+H).

ESI/APCI(-): 261 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 122 - PREPARACIÓN DE 5-(4-terc-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de ácido 2-(3-terc-butilfenil)acético (0,728 g; 3,78 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,352 ml; 4,16 mmoles) en diclorometano (8 ml) con algunas gotas de DMF a temperatura ambiente durante 3 horas y se añadió a una mezcla de 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,500 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (10 ml) a -15 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 h y se vertió en una mezcla de hielo y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a reflujo en un tubo cerrado con piridina (18 ml) durante 20 h y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,422 g (30 %) del compuesto del título como un sólido amarillo.

ESI/APCI(+): 289 (M+H).

ESI/APCI (-): 287 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 123 - PREPARACIÓN DE 5-(4-cloro-3-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

5 Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (*etapa I*) ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenil)acético (0,714 g; 3,78 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,352 ml; 4,16 mmoles) en diclorometano (8 ml) con algunas gotas de DMF y (*etapa II*) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,500 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (10 ml) y (*etapa III*) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,252 g (23 %) de 5-(4-cloro-3-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo.

ESI/APCI(+): 285 (M+H).

ESI/APCI(-): 283 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 124 - PREPARACIÓN DE 5-(3,4-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

10 Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (*etapa I*) ácido 2-(3,4-diclorofenil)acético (0,775 g; 3,78 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,352 ml; 4,16 mmoles) en diclorometano (8 ml) con algunas gotas de DMF y (*etapa II*) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,500 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (10 ml) y (*etapa III*) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,2004 g (18 %) de 5-(3,4-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 301 (M+H).

ESI/APCI(-): 299 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 125 - PREPARACIÓN DE 5-(3,4-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

20 Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (*etapa I*) ácido 2-(3,4-difluorofenil)acético (0,651 g; 3,78 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,352 ml; 4,16 mmoles) en diclorometano (8 ml) con algunas gotas de DMF y (*etapa II*) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,5 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (10 ml) y (*etapa III*) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,346 g (34 %) de 5-(3,4-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo.

25 ESI/APCI(+): 269 (M+H).

ESI/APCI(-): 267 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 126 - PREPARACIÓN DE 5-(4-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

30 Se añadió cloruro de 2-(4-clorofenil)acetilo (0,554 ml; 3,78 mmoles) a una mezcla de 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,5 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (15 ml) a -15 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en una mezcla de hielo y agua. El precipitado formado se separó por filtración, se suspendió en piridina (18 ml) y se sometió a reflujo en un tubo cerrado durante 20 h y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,506 g (50 %) de 5-(4-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

35 ESI/APCI(+): 267 (M+H), 289 (M+Na).

ESI/APCI(-): 265 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 127 - PREPARACIÓN DE 5-(4-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

40 Se añadió cloruro de 2-(4-fluorofenil)acetilo (0,518 ml; 3,78 mmoles) a una mezcla de 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,5 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (15 ml) a -15 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en una mezcla de hielo y agua. El precipitado formado se separó por filtración, se suspendió en piridina (18 ml) y se sometió a reflujo en un tubo cerrado durante 20 h y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,315 g (33 %) de 5-(4-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

45 ESI/APCI(+): 251 (M+H), 273 (M+Na).

ESI/APCI(-): 249 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 128 - PREPARACIÓN DE 5-(2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó según el Método general 2 con ácido 2-(2-fluorofenil)acético (1,19 g; 7,57 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,704 ml; 8,33mmol) en diclorometano (5 ml) con algunas gotas de DMF; y 2-amino-2-

(hidroxiimino)acetato de etilo (1,0 g; 7,57 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,11 ml; 12,11 mmoles) en diclorometano (10 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,249 g (14 %) de 5-(2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

5 ESI/APCI(+): 251 (M+H), 273 (M+Na).

PRODUCTO INTERMEDIO 129 - PREPARACIÓN DE 5-(3-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (*etapa I*) ácido 2-(3-fluorofenil)acético (1,03 g; 7,57 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,704 ml; 8,33mmol) en diclorometano (5 ml) y algunas gotas de DMF y (*etapa II*) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (1,0 g; 7,57 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,11 ml; 12,11 mmoles) en diclorometano (10 ml) y (*etapa III*) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,555 g (30 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 251 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 130 - PREPARACIÓN DE 5-bencil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

15 Se añadió cloruro de 2-fenil acetilo (1,0 ml; 7,57 mmoles) a una mezcla de 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,5 g; 3,78 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml; 6,06 mmoles) en diclorometano (15 ml) a -15 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en una mezcla de hielo y agua. El precipitado formado se separó por filtración, se suspendió en piridina (18 ml) y se sometió a reflujo en un tubo cerrado durante 20 h y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,308 g (35 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 233 (M+H), 255 (M+Na).

PRODUCTO INTERMEDIO 131 - PREPARACIÓN DE 5-(hidroxi(fenil)metil)isoxazol-3-carboxilato de etilo

25 Se añadió 1-fenilprop-2-in-1-ol (0,802 ml, 6,60 mmoles) a una mezcla de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de (Z)-etilo (0,50 g; 3,30 mmoles) e hidrogenocarbonato de sodio (0,554 g; 6,60 mmoles) en acetato de etilo (15 ml) y agua (0,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 2 a 40 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,571 g (70 %) de 5-(hidroxi(fenil)metil)isoxazol-3-carboxilato de etilo como un aceite incoloro.

30 ESI/APCI(+): 248 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 132 - Preparación de 2-yodo-4-(trifluorometil)anilina

35 Se añadió yodo (1,58 g; 6,21 mmoles) a una mezcla con agitación de sulfato de plata (1,94 g; 6,21 mmoles) y 4-(trifluorometil)anilina (0,8 ml; 6,21 mmoles) en etanol (40 ml). La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 18 horas y se filtró a través de Celite. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 40 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 1,08 g (61 %) de 2-yodo-4-(trifluorometil)anilina como un aceite rojo.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,80 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 5,93 (s, 2H)

40 PRODUCTO INTERMEDIO 133 - Preparación de 2-(2-(trietilsilil)-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)etanol

45 Se suspendieron 2-yodo-4-(trifluorometil)anilina (1,0 g; 3,48 mmoles), 4-(trietilsilil)but-3-in-1-ol (0,807 ml; 3,83 mmoles), cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,142 g; 0,174 mmoles), cloruro de litio (0,147 g; 3,48 mmoles) y carbonato sódico (0,738 g; 6,97 mmoles) en DMF (10 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 15 horas. La disolución se concentró a presión reducida y se diluyó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con salmuera, tiosulfato de sodio, se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 40 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,733 g (61 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.

ESI/APCI(+): 344 (M+H).

ESI/APCI(-): 343 (M-H).

50 PRODUCTO INTERMEDIO 134 - Preparación de 3-(2-bromoetil)-2-(trietilsilil)-5-(trifluorometil)-1H-indol

Se añadió una disolución 2-(2-(trietilsilil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il)etanol (0,730 g; 2,13 mmoles) en THF (6 ml) a una disolución de trifenilfosfina (0,836 g; 3,19 mmoles) y perbromometano (1,06 g; 3,19 mmoles) en THF (12 ml) previamente agitada durante 1 hora. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Entonces, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 5 a 40 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,449 g (52 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.

5

PRODUCTO INTERMEDIO 135 - Preparación de 3-(2-azidoetil)-2-(trietilsilil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol

Se agitó una mezcla de 3-(2-bromoetil)-2-(trietilsilil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (0,448 g; 1,10 mmoles) y azida de sodio (0,215 g; 3,31 mmoles) en DMF (10 ml) a 70 °C durante 4 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida dando 0,402 g (99 %) del compuesto del título como un aceite marrón.

10

ESI/APCI(+): 391 (M+Na).

ESI/APCI(-): 367 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 136 - Preparación de 2-(5-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il)etanamina

Se agitó una mezcla de 3-(2-azidoetil)-2-(trietilsilil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (0,400 g; 1,09 mmoles) y trifenilfosfina (0,427 g; 1,63 mmoles) en metanol (5 ml) a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio (3,26 ml, 1 M) en THF y se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas y se concentró a presión reducida dando 2-(5-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il)etanamina que se usó sin más purificación.

15

20 PRODUCTO INTERMEDIO 137 - Preparación de 5-cloro-2-yodo-4-metilanilina

Se añadió gota a gota una disolución de yodo (9,86 g; 38,84 mmoles) y yoduro de potasio (6,45 g; 38,84 mmoles) en agua a gota a una mezcla de 3-cloro-4-metilanilina (5,00 g; 35,31 g), bicarbonato sódico (4,75 g; 56,50 mmoles) en agua. La mezcla resultante se agitó 72 horas a temperatura ambiente, se filtró y el sólido se disolvió en diclorometano, se lavó con una disolución saturada de tiosulfato de sodio, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en heptano) dando 2,30 g (24 %) del compuesto del título como un sólido marrón.

25

ESI/APCI(+): 268 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 138 - Preparación de 2-(6-cloro-5-metil-2-(trietilsilil)-1*H*-indol-3-il)etanol

Se suspendieron 5-cloro-2-yodo-4-metilanilina (1,50 g; 5,61 mmoles), 4-(trietilsilil)but-3-in-1-ol (2,36 ml; 11,22 mmoles), cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,229 g; 0,280 mmoles), cloruro de litio (0,237 g; 5,61 mmoles) y carbonato sódico (1,19 g; 11,22 mmoles) en DMF (14 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 15 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con salmuera, tiosulfato de sodio, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 1,44 g (79 %) del compuesto del título como un aceite marrón.

30

35

ESI/APCI(+): 324 (M+H).

ESI/APCI(-): 322 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 139 - Preparación de 3-(2-bromoetil)-6-cloro-5-metil-2-(trietilsilil)-1*H*-indol

Se añadió una disolución 2-(6-cloro-5-metil-2-(trietilsilil)-1*H*-indol-3-il)etanol (1,44 g; 4,45 mmoles) en THF (6 ml) a una disolución de trifenilfosfina (1,75 g; 6,67 mmoles) y perbromometano (2,21 g; 6,67 mmoles) en THF (40 ml) previamente agitada durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Entonces, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,725 g (42 %) del compuesto del título como un aceite marrón.

40

45 PRODUCTO INTERMEDIO 140 - Preparación de 3-(2-azidoetil)-6-cloro-5-metil-2-(trietilsilil)-1*H*-indol

Se agitó una mezcla de 3-(2-bromoetil)-6-cloro-5-metil-2-(trietilsilil)-1*H*-indol (0,725 g; 1,87 mmoles) y azida de sodio (0,365 g; 5,62 mmoles) en DMF (8 ml) a 70 °C durante 4 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida proporcionando 0,690 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título como un aceite marrón.

45

50 PRODUCTO INTERMEDIO 141 - Preparación de 2-(6-cloro-5-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina

Se agitó una mezcla de 3-(2-azidoetil)-6-cloro-5-metil-2-(trietilsilil)-1H-indol (0,654 g; 1,87 mmoles) y trifenilfosfina (0,737 g; 2,81 mmoles) en metanol (10 ml) a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio (5,62 ml 1 M) en THF y se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas y se concentró a presión reducida dando 2-(6-cloro-5-metil-1H-indol-3-il)etanamina que se usó sin más purificación.

PRODUCTO INTERMEDIO 142 - Preparación de 4-amino-3-yodobenzonitrilo

Se añadió yodo (0,645 g; 2,54 mmoles) a una mezcla con agitación de sulfato de plata (0,791 g; 2,54 mmoles) y 4-aminobenzonitrilo (0,300 g; 2,54 mmoles) en etanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se filtró sobre Celite. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 40 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,222 g (36 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,96 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,22 (s, 2H).

PRODUCTO INTERMEDIO 143 - Preparación de 3-(2-hidroxiethyl)-2-(trietilsilil)-1H-indol-5-carbonitrilo

Se agitó 4-amino-3-yodobenzonitrilo (1,65 g; 5,61 mmoles), 4-(trietilsilil)but-3-in-1-ol (1,57 ml; 7,44 mmoles), cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,276 g; 0,338 mmoles), cloruro de litio (0,287 g; 6,76 mmoles), carbonato sódico (1,43 g; 13,52 mmoles) en DMF (14 ml) a 100 °C durante 15 horas. La disolución se filtró a través de Celite, se diluyó en acetato de etilo, se lavó con salmuera y tiosulfato de sodio, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,873 g (43 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. ESI/APCI(+): 301 (M+H); ESI/APCI(-): 299 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 144 - Preparación de 3-(2-bromoethyl)-2-(trietilsilil)-1H-indol-5-carbonitrilo

Se añadió una disolución 3-(2-hidroxiethyl)-2-(trietilsilil)-1H-indol-5-carbonitrilo (0,873 g; 2,91 mmoles) en THF (6 ml) a una disolución de trifenilfosfina (1,52 g; 5,81 mmoles) y perbromometano (1,93 g; 5,81 mmoles) en THF (30 ml) previamente agitada durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 2 a 40 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,906 g (86 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,19 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,41 (d, 1H); 3,65 (t, 2H), 3,33 (t, 2H, escondido por agua); 0,96 (m, 15H)

PRODUCTO INTERMEDIO 145 - Preparación de 3-(2-azidoethyl)-2-(trietilsilil)-1H-indol-5-carbonitrilo

Se agitó una mezcla de 3-(2-bromoethyl)-2-(trietilsilil)-1H-indol-5-carbonitrilo (0,906 g; 2,49 mmoles) y azida de sodio (0,486 g; 7,48 mmoles) en DMF (7 ml) a 70 °C durante 4 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida dando 0,900 g (cuantitativo) del compuesto del título como un aceite marrón.

ESI/APCI(-): 324 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 146 - Preparación de N-(2-(5-ciano-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida

Se agitó una mezcla de 3-(2-azidoethyl)-2-(trietilsilil)-1H-indol-5-carbonitrilo (0,400 g; 1,23 mmoles) y trifenilfosfina (0,523 g; 2,00 mmoles) en metanol (10 ml) a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material en bruto se disolvió en una mezcla del producto intermedio 74 ácido 5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxílico (0,318 g, 1,33 mmoles), HATU (0,506 g; 1,33 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,614 ml; 3,33 mmoles) en DMF (10 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio; la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 2 a 60 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,338 g (48 %) de N-(2-(5-ciano-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 521 (M+H), 543 (M+Na); ESI/APCI(-): 519 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 147 - Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 4-(trietilsilil)but-3-inilo

Se agitó una disolución de 4-(trietilsilil)but-3-in-1-ol (2 ml; 9,22 mmoles), cloruro de p-toluenosulfonilo (3,52 g; 18,44 mmoles) y piridina (1,49 ml; 18,44 mmoles) en diclorometano (30 ml) a temperatura ambiente durante 3 días. Entonces, la mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada de hidrogenosulfato de sodio y salmuera. La

fase orgánica se secó, se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en heptano) dando 3,20 g (rendimiento cuantitativo) de 4-metilbencenosulfonato de 4-(trietilsilil)but-3-inilo como un aceite amarillo.

ESI/APCI(+): 361 (M+Na).

5 PRODUCTO INTERMEDIO 148 - Preparación de (4-azidobut-1-inil)trietilsilano

Se añadió azida de sodio (1,80 g; 27,65 mmoles) a una disolución de 4-metilbencenosulfonato de 4-(trietilsilil)but-3-inilo (3,12 g; 9,22 mmoles) en DMF (15 ml) y se agitó a 60 °C durante 3 horas. Después de enfriarse, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre cloruro de amonio saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida proporcionando 2,0 g (rendimiento cuantitativo) de (4-azidobut-1-inil)trietilsilano como un aceite incoloro.

ESI/APCI(+): 419 (2M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 149 - Preparación de 5-(2,5-difluorobencil)-N-(4-(trietilsilil)but-3-inil)isoxazol-3-carboxamida

Se agitó una mezcla de (4-azidobut-1-inil)trietilsilano (1,00; 4,78 mmoles) y trifetilfosfina (1,88 g; 7,16 mmoles) en metanol (10 ml) a 60 °C durante dos horas. Se añadió HCl (4 N en dioxano) a la disolución resultante y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano. Se añadieron HATU (2,18 g; 5,73 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (2,06 ml; 4,78 mmoles) y el producto intermedio 74 ácido 5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxílico (1,26 g; 5,25 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó en diclorometano, se lavó con hidrogenosulfato de sodio, carbonato sódico y salmuera y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 1 a 60 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,901 g (47 %) de 5-(2,5-difluorobencil)-N-(4-(trietilsilil)but-3-inil)isoxazol-3-carboxamida como un aceite amarillo.

ESI/APCI(+): 405 (M+H), 427 (M+Na); ESI/APCI(-): 403 (M-H).

25 PRODUCTO INTERMEDIO 150 - Preparación de *N*-(2-(5-cloro-7-fluoro-2-(trietilsilil)-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida

Se agitó una mezcla de 4-cloro-2-fluoro-6-yodoanilina (0,100 g; 0,368 mmoles), 5-(2,5-difluorobencil)-N-(4-(trietilsilil)but-3-inil)isoxazol-3-carboxamida (0,150 g; 0,347 mmoles), cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,015 g; 0,018 mmoles), cloruro de litio (0,016 mg; 0,368 mmoles), carbonato sódico (0,078 g; 0,737 mmoles) en DMF (5 ml) a 100 °C durante la noche. La disolución se repartió entre acetato de etilo y salmuera, se lavó con tiosulfato de sodio, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 2 a 60 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,05 g (25 %) de *N*-(2-(5-cloro-7-fluoro-2-(trietilsilil)-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida como un aceite amarillo.

ESI/APCI(+): 549 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 151 - Preparación de 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

Se añadió cloruro de benzoílo (0,219 ml; 1,89 mmoles) a una mezcla de 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,250 g; 1,89 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,527 ml; 3,03 mmoles) en diclorometano (18 ml) a -15 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en una mezcla de hielo y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a reflujo en un tubo cerrado con piridina (6 ml) durante 20 horas y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,239 (60 %) de 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo.

ESI/APCI(+): 219 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 152 - Preparación de 5-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (etapa I) ácido 2,5-difluorobenzoico (0,299 g; 1,89 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,176 ml; 2,08 mmoles) en diclorometano (12 ml) con algunas gotas de DMF y (etapa II) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,250 g; 1,89 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,527 ml; 3,03 mmoles) en diclorometano (10 ml) y (etapa III) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,172 g (36 %) de 5-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 255 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 153 - Preparación de 5-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

5 Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (etapa I) ácido 2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)acético (0,411 g; 1,89 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,176 ml; 2,08 mmoles) en diclorometano (12 ml) con algunas gotas de DMF y (etapa II) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,250 g; 1,89 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,527 ml; 3,03 mmoles) en diclorometano (10 ml) y (etapa III) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,076 g (13 %) de 5-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 314 (M+H), 336 (M+Na).

10 PRODUCTO INTERMEDIO 154 - Preparación de 5-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

15 Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (etapa I) ácido 2-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)acético (0,420 g; 1,89 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,176 ml; 2,08 mmoles) en diclorometano (12 ml) con algunas gotas de DMF y (etapa II) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,250 g; 1,89 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,527 ml; 3,03 mmoles) en diclorometano (10 ml) y (etapa III) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,085 g (14 %) de 5-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 319 (M+H).

ESI/APCI(-): 317 (M-H).

20 PRODUCTO INTERMEDIO 155 - Preparación de 5-(2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

25 Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (etapa I) ácido 2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)acético (0,420 g; 1,89 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,176 ml; 2,08 mmoles) en diclorometano (12 ml) con algunas gotas de DMF y (etapa II) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,250 g; 1,89 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,527 ml; 3,03 mmoles) en diclorometano (10 ml) y (etapa III) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,116 g (20 %) de 5-(2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 319 (M+H).

ESI/APCI(-): 317 (M-H).

30 PRODUCTO INTERMEDIO 156 - Preparación de 5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

35 Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (etapa I) ácido 2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acético (0,420 g; 1,89 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,176 ml; 2,08 mmoles) en diclorometano (12 ml) con algunas gotas de DMF y (etapa II) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,250 g; 1,89 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,527 ml; 3,03 mmoles) en diclorometano (10 ml) y (etapa III) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,063 g (10 %) de 5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 319 (M+H).

ESI/APCI(-): 317 (M-H).

40 PRODUCTO INTERMEDIO 157 - Preparación de 5-(2,3,4-trifluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

45 Este compuesto se preparó según el Método general 2 con (etapa I) ácido 2-(2,3,4-trifluorofenil)acético (0,360 g; 1,89 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,176 ml; 2,08 mmoles) en diclorometano (12 ml) con algunas gotas de DMF y (etapa II) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,250 g; 1,89 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,527 ml; 3,03 mmoles) en diclorometano (10 ml) y (etapa III) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,065 g (12 %) de 5-(2,3,4-trifluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 287 (M+H).

ESI/APCI(-): 286 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 158 - Preparación de 5-(2,4,6-trifluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó según El Método general 2 con (etapa I) ácido 2-(2,4,6-trifluorofenil)acético (0,360 g; 1,89 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,176 ml; 2,08 mmoles) en diclorometano (12 ml) con algunas gotas de DMF y (etapa II) 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,250 g; 1,89 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,527 ml; 3,03 mmoles) en diclorometano (10 ml) y (etapa III) piridina (18 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,1002 g (19 %) de 5-(2,4,6-trifluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 287 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 159 - Preparación de 5-cloro-3-yodopiridin-2-amina

Se añadió yodo (7,55 g; 29,73 mmoles) a una mezcla de 5-cloropiridin-2-amina (3,00 g; 22,87 mmoles) y sulfato de plata (9,36 g; 29,73 mmoles) en etanol (150 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre Celite, se lavó con etanol, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, y la disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 0 a 30 % de acetato de etilo en heptano) dando 3,71 g (64 %) de 5-cloro-3-yodopiridin-2-amina como un sólido beis.

ESI/APCI(+): 255 (M+Na).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,99 (d, 1H); 7,84 (d, 1H), 4,96 (s, 2H).

PRODUCTO INTERMEDIO 160 - Preparación de 2-(5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etanol

Se calentó una mezcla de 5-cloro-3-yodopiridin-2-amina (2 g; 7,86 mmoles), 4-(trietilsilil)but-3-in-1-ol (4,35 g; 23,58 mmoles); (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-diclorometano (0,321 g; 0,393 mmoles), cloruro de litio (0,333 g; 7,86 mmoles) y carbonato sódico (1,67 g; 15,72 mmoles) en DMF (15 ml) a 100 °C durante aproximadamente 20 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre salmuera y acetato de etilo. Después de la separación la fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 7 a 80 % de acetato de etilo en heptano) dando 2,15 g (88 %) de 2-(5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etanol como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 311 (M+H); ESI/APCI(-): 309 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 161 - Preparación de 3-(2-bromoetil)-5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Se añadió tetrabromuro de carbono (3,27 g, 9,65 mmoles) a la disolución de trifenilfosfina (2,56 g; 9,65 mmoles) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta suspensión verde se añadió una disolución de 2-(5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etanol (2,00 g; 6,43 mmoles) en THF (20 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 20 horas. El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 5 a 40 % de acetato de etilo en heptanos) dando 1,08 g (45 %) de 3-(2-bromoetil)-5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H); 8,24 (d, 1H); 7,87 (d, 1H); 3,50 (t, 2H), 3,31 (t, 2H) 1,01 (m, 9H); 0,93 (m, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 162 - Preparación de 3-(2-azidoetil)-5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Se agitó una mezcla de 3-(2-bromoetil)-5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,05 g; 2,81 mmoles) y azida de sodio (0,547 g; 8,43 mmoles) en DMF (8 ml) durante 18 horas a 80 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y diclorometano. Después de la separación, la disolución de diclorometano se secó sobre MgSO₄ y se evaporó dando 0,943 g (100 %) de 3-(2-azidoetil)-5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina como un sólido.

ESI/APCI(+): 336 (M+H).

ESI/APCI(-): 334 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 163 - Preparación de 2-(5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etanamina

Se agitó una mezcla de 3-(2-azidoetil)-5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,900 g; 2,68 mmoles) y trifenilfosfina 1,05 g; 4,02 mmoles) en metanol (25 ml) a 80 °C durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (15 ml). Se añadieron ácido clorhídrico (2 ml) y agua 15 ml. Después de la separación de las dos capas, la disolución acuosa se extrajo con 3 x 15 ml de tolueno y se alcalinizó mediante la adición de una disolución de hidróxido sódico 2 N. El precipitado formado se separó por filtración. El filtrado se extrajo con diclorometano (5 x 15 ml). Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida dando 0,515 g (62 %) de 2-(5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etanamina como un residuo aceitoso.

ESI/APCI(+): 310 (M+H); 293 (M+H-NH₃).

ESI/APCI(-): 308 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 164 - Preparación de N-(2-(5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida

- 5 Se agitó una mezcla de 2-(5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanamina (0,128 g; 0,413 mmoles), el producto intermedio 74 ácido 5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxílico (0,104 g; 0,434 mmoles), HATU (hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-Tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio) (0,165 g; 0,434 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,108 ml; 0,619 mmoles) en DMF (3 ml) durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material en bruto se disolvió en diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,108 g (49 %) de N-(2-(5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 531 (M+H).

ESI/APCI(-): 529 (M-H).

- 15 PRODUCTO INTERMEDIO 165 - Preparación de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanamina

Se disolvió 2-(5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanamina (0,360 g; 1,16 mmoles) en una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (4 ml; 4 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano. Se añadió una disolución 2 M de cloruro de hidrógeno y el precipitado formado se recogió por filtración y se secó a presión reducida dando 0,239 g (89 %) de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanamina como un sólido beis.

ESI/APCI(+): 196 (M+H), 179 (M+H-NH₃).

PRODUCTO INTERMEDIO 166 - Preparación de ácido 3-(5-cloro-1H-indol-3-il)propanoico

25 Se agitó una mezcla de 5-cloro-1H-indol (2,5 g; 16,49 mmoles), ácido acrílico (2,49 ml; 36,28 mmoles) y anhídrido acético (3,09 ml; 32,98 mmoles) en ácido acético a 100 °C durante 48 horas, se concentró a presión reducida y se diluyó en NaOH 3 N (agua), el precipitado se separó por filtración y la disolución se acidificó a pH 2 y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) y (eluyente: 15 a 60 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,900 g (24 %) de ácido 3-(5-cloro-1H-indol-3-il)propanoico como un sólido marrón.

30 ESI/APCI(+): 224 (M+H)

ESI/APCI(-): 222 (M-H),

PRODUCTO INTERMEDIO 167 - Preparación de 3-bencilimidazolidina-1-carboxilato de terc-butilo

35 Se añadió N1-benciletano-1,2-diamina (2,00 ml; 13,31 mmoles) a una suspensión de paraformaldehído (0,400 g; 13,31 mmoles), bicarbonato sódico (3,69 ml; 43,94 mmoles) y sulfato de magnesio (6,41 g; 53,25 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,91 g; 13,31 mmoles) y la suspensión resultante se agitó durante 18 horas adicionales. La suspensión se filtró, se concentró a presión reducida, se trató con salmuera y se extrajo con diclorometano, se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 15 a 60 % de acetato de etilo en heptano) dando 2,92 g (83 %) de 3-bencilimidazolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

40 ESI/APCI(+): 263 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 168 - Preparación de 4-(5-cloro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

45 Se añadieron 5-cloro-1H-indol (2,15 g; 13,90 mmoles), 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,08 g; 15,29 mmoles) e hidróxido potásico (3,67 g; 55,6 mmoles) en MeOH (50 ml) y se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo (70 ml). La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron dando 4,52 g (98 %) de 4-(5-cloro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo.

ESI/APCI(+): 277 (M+H-isobuteno);

50 ESI/APCI(-): 331 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 169 - Preparación de 4-(5-cloro-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se añadió óxido de platino (IV) (0,107 g) a la suspensión de 4-(5-cloro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (1,05 g; 3,15 mmoles) en la mezcla de etanol (20 ml) y ácido acético (10 ml). Después de desgasificar, la mezcla se sometió a hidrogenación durante 20 horas y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida dando 1,03 g (98 %) de 4-(5-cloro-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido.

ESI/APCI(-): 333 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 170 - Preparación de clorhidrato de 5-cloro-3-(piperidin-4-il)-1H-indol

10 Se disolvió 4-(5-cloro-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g; 2,99 mmoles) en 7,5 ml de una disolución 4 M de HCl en dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida dando cuantitativamente clorhidrato de 5-cloro-3-(piperidin-4-il)-1H-indol como un sólido.

ESI/APCI(+): 235 (M+H).

ESI/APCI(-): 233 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 171 - PREPARACIÓN DE oxazol-5-carboxilato de etilo

15 Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,574 ml; 3,84 mmoles) simultáneamente con glioxalato de etilo (50 % en tolueno, 0,659 ml; 3,33 mmoles) a una mezcla de isocianuro de tosilmético (0,500 g; 2,560 mmoles) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó en diclorometano y se lavó con hidrogenosulfato de sodio, carbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 5 a 20 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,194 g (54 %) de oxazol-5-carboxilato de etilo como un aceite incoloro.

20 ESI/APCI(+): 142 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 172 - PREPARACIÓN DE 4-fenilisoxazol-3-carboxilato de etilo

25 Se disolvieron etinilbenceno (0,300 ml; 2,73 mmoles) y 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,455 g; 3,00 mmoles) en dicloroetano desgasificado (15 ml), se añadieron cloro(1,5-ciclooctadieno)(pentametilciclopentadienil)rutenio (II) (0,052 g; 0,136 mmoles) y trietilamina (0,476 ml; 3,41 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Entonces, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y el filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en heptano) y por el método 3 de HPLC preparativa dando 0,030 g (5 %) del compuesto del título como un sólido.

30 ESI/APCI(+): 218 (M+H), 240 (M+Na).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,49 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 4,33 (q, 2H), 1,28 (t, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 173 - Preparación de 4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

35 Se añadió Pd/C 10 % (0,25 g) a la suspensión de 4-(5-cloro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (1,10 g; 3,31 mmoles) en una mezcla de metanol (100 ml) y formiato de amonio (2,71 g; 42,97 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 20 horas y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 0 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,65 g (61 %) del compuesto del título como un sólido rosa.

ESI/APCI(+): 301 (M+H).

ESI/APCI(-): 299 (M-H).

40 PRODUCTO INTERMEDIO 174 - Preparación de clorhidrato de 3-(piperidin-4-il)-1H-indol

Se disolvió 4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,6 g; 2,0 mmoles) en 6 ml de una disolución 4 M de HCl en dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida dando 0,46 g (97 %) del compuesto deseado como un sólido.

ESI/APCI(+): 201 (M+H).

45 ESI/APCI(-): 199 (M-H).

MÉTODOS GENERALES PARA LA PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Método A:

Se agitó una mezcla de 2-(1H-indol-3-il)alquilamina (0,346 mmoles, 1 equivalente), ácido carboxílico (0,380 mmoles, 1,1 equivalentes), HATU (0,449 mmoles, 1,3 equivalentes) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,865 mmoles, 2,5 equivalentes) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice dando el compuesto deseado.

Método B:

Se añadió trietilamina (0,811 mmoles, 2,5 equivalentes) a una mezcla de cloruro de 2-(1H-indol-3-il)alquilamonio (0,324 mmoles, 1 equivalente) y cloruro de ácido (0,340 mmoles, 1,05 equivalentes) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó hasta el consumo de la amina (0,5 a 24 horas). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice dando el compuesto deseado.

Método C:

Se irradió una mezcla del producto intermedio 8 (5-(bromometil)-*N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,209 mmoles, 1 equivalente), un ácido borónico (0,219 mmoles, 1,05 equivalentes), carbonato sódico (0,418 mmoles, 2 equivalentes) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,010 mmoles, 0,05 equivalentes) o cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,01 mmoles, 0,05 equivalentes) en una mezcla de agua (1 ml) y dimetoxietano (3 ml) en un horno microondas a 130 °C durante 15 min. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice dando el compuesto deseado.

Método D:

Se irradió una mezcla del producto intermedio 8 (5-(bromometil)-*N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,260 mmoles, 1 equivalente) y una amina (2,6 mmoles, 10 equivalentes) en THF (2 ml) en un horno microondas a 130 °C durante 10 min. La mezcla se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice dando el compuesto deseado.

Método E:

Se agitó una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,433 mmoles; 1 equivalente), PyBOP (0,433 mmoles; 1 equivalente), *N,N*-diisopropiletilamina (1,08 mmoles, 2,5 equivalentes) y un ácido 1-(sustituido)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,433 mmoles, 1 equivalente) en DMF (3 ml) durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice dando el compuesto del título.

Método F

Se agitó una mezcla de un 5-sustituido-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,433 mmoles, 1 equivalente) en metanol o THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 5 equivalentes) a temperatura ambiente hasta que se completó. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se acidificó con HCl 6 N hasta pH 2 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Entonces, el residuo se añadió a una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,433 mmoles, 1 equivalente), HATU (0,432 mmoles, 1 equivalente) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,433 mmoles-1,08 mmoles, 1-2,5 equivalentes) en DMF (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo, se lavó con disulfato de sodio, carbonato sódico y salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice dando los compuestos deseados.

EJEMPLO 1 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-metil-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida.

Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-metil-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida según el Método B con cloruro de 1-metil-5-tien-2-il-1H-pirazol-3-carbonilo (0,077 g; 0,340 mmoles), cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanoamonio (0,075 g; 0,324 mmoles), trietilamina (0,117 ml; 0,811 mmoles) en diclorometano (2 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-metil-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida 0,0388 g (31 %).

ESI/APCI(+): 385 (M+H), 407 (M+Na).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,03 (1H, s), 8,31 (2H, t), 7,77 (1H, dd), 7,66 (1H, d), 7,47 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,24 (1H, dd), 7,06 (1H, dd), 6,84 (1H, s), 4,00 (3H, s), 3,49 (2H, m), 2,90 (2H, t).

EJEMPLO 2 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)furano-3-carboxamida.

5 Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)furano-3-carboxamida según el Método B con cloruro de 5-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)furano-3-carbonilo (0,105 g; 0,340 mmoles), cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanoamonio (0,075 g; 0,324 mmoles), trietilamina (0,117 ml; 0,811 mmoles) en diclorometano (2 ml). El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)furano-3-carboxamida 0,117 g (77 %).

ESI/APCI(+): 467 (M+H), 489 (M+Na).

10 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 11,08 (1H, s), 8,75 (1H, t), 7,78 (2H, d), 7,60 (3H, m), 7,41 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,07 (1H, dd), 3,50 (2H, m), 2,93 (2H, t).

EJEMPLO 3 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-clorofenil)-2-metilfurano-3-carboxamida.

15 Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-clorofenil)-2-metilfurano-3-carboxamida según el Método B con cloruro de 5-(4-clorofenil)-2-metilfurano-3-carbonilo (0,869 g; 0,340 mmoles), cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanoamonio (0,075 g; 0,324 mmoles), trietilamina (0,117 ml; 0,811 mmoles) en diclorometano (2 ml). El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-clorofenil)-2-metilfurano-3-carboxamida 0,021 g (16 %).

ESI/APCI(+): 413 (M+H), 435 (M+Na).

20 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 11,05 (1H, s), 8,20 (1H, t), 7,63 (2H, d), 7,62 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,36 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,06 (1H, dd), 3,46 (2H, m), 2,9 (2H, t).

EJEMPLO 4 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(furan-2-il)isoxazol-3-carboxamida.

25 Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(furan-2-il)isoxazol-3-carboxamida según el Método B con cloruro de 5-(2-furil)isoxazol-3-carbonilo (0,0897 g; 0,454 mmoles), cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanoamonio (0,100 g; 0,432 mmoles), trietilamina (0,156 ml; 1,08 mmoles) en diclorometano (2 ml). El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(furan-2-il)isoxazol-3-carboxamida 0,063 g (40 %).

ESI/APCI(+): 478 (M+Na).

EJEMPLO 5 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(tiofen-2-il)isoxazol-3-carboxamida.

30 Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(tiofen-2-il)isoxazol-3-carboxamida según el Método B con cloruro de 5-(2-tienil)-3-isoxazolcarbonilo (0,097 g; 0,454 mmoles), cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanoamonio (0,100 g; 0,432 mmoles), trietilamina (0,156 ml; 1,08 mmoles) en diclorometano (2 ml). El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(tiofen-2-il)isoxazol-3-carboxamida 0,0476 g (30 %).

ESI/APCI(+): 394 (M+Na).

35 EJEMPLO 6 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida.

40 Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida según el Método B con cloruro de 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-carbonilo (0,100 g; 0,454 mmoles), cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanoamonio (0,100 g; 0,432 mmoles), trietilamina (0,156 ml; 1,08 mmoles) en diclorometano (2 ml). El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida 0,121 g (76 %).

ESI/APCI(+): 369 (M+H), 391 (M+Na).

EJEMPLO 7 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-p-toliltiazol-5-carboxamida.

45 Este compuesto se preparó siguiendo el Método A a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,080 g; 0,339 mmoles), PRODUCTO INTERMEDIO 35 - ácido 4-metil-2-p-toliltiazol-5-carboxílico (0,087 g; 0,373 mmoles), HATU (0,142 g; 0,373 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,148 ml; 0,848 mmoles) en DMF (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano dio 0,053 g (38 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-p-toliltiazol-5-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 410 (M+H), 432 (M+Na).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H); 8,33 (br s, 1H); 7,82 (d, 2H), 7,62 (s, 1H); 7,32 (m, 4H); 7,06 (d, 1H); 3,47 (m, 2H); 2,92 (t, 2H); 2,55 (s, 3H); 2,36 (s, 3H).

EJEMPLO 8 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-feniltiazol-5-carboxamida.

5 Este compuesto se obtuvo siguiente Método B a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,0452 g, 0,192 mmoles), cloruro de 4-metil-2-feniltiazol-5-carbonilo (0,047 g; 0,192 mmoles) y trietilamina (0,067 ml; 0,479 mmoles) en diclorometano (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 3 a 30 % de acetato de etilo en diclorometano dio 0,0571 g (75 %) de *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-feniltiazol-5-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 396 (M+H); ESI/APCI(-): 394 (M-H).

10 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H); 8,37 (t, 1H); 7,93 (m, 2H), 7,63 (s, 1H); 7,53 (m, 3H); 7,36 (d, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,07 (d, 1H); 3,49 (q, 2H); 2,93 (t, 2H); 2,57 (s, 3H).

EJEMPLO 9 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-feniltiazol-4-carboxamida.

15 Este compuesto se obtuvo siguiente Método B a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,0441 g, 0,187 mmoles), cloruro de 2-feniltiazol-4-carbonilo (0,044 g; 0,187 mmoles) y trietilamina (0,066 ml; 0,467 mmoles) en diclorometano (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 3 a 30 % de acetato de etilo en diclorometano dio 0,047 g (66 %) de *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-feniltiazol-4-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 382 (M+H); ESI/APCI(-): 380 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H); 8,64 (t, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,04 (d, 2H); 7,69 (s, 1H); 7,54 (m, 3H); 7,36 (d, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,06 (d, 1H); 3,56 (q, 2H); 2,96 (t, 2H).

20 EJEMPLO 10 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-(pirazin-2-il)tiazol-5-carboxamida.

25 Este compuesto se obtuvo siguiente Método B a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,0486 g, 0,190 mmoles), cloruro de 4-metil-2-(pirazin-2-il)tiazol-5-carbonilo (0,047 g; 0,190 mmoles) y trietilamina (0,067 ml; 0,475 mmoles) en diclorometano (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 3 a 30 % de acetato de etilo en diclorometano dio 0,0427 g (56 %) de *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-(pirazin-2-il)tiazol-5-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 398 (M+H)

ESI/APCI(-): 396 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H); 9,31 (s, 1H); 8,77 (d, 2H); 8,50 (t, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,07 (d, 1H); 3,50 (m, 2H); 2,94 (t, 2H), 2,61 (s, 3H).

30 EJEMPLO 11 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxamida.

35 Este compuesto se obtuvo siguiente Método B a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,0421 g, 0,179 mmoles), cloruro de 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carbonilo (0,044 g; 0,179 mmoles) y trietilamina (0,063 ml; 0,447 mmoles) en diclorometano (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano dio 0,016 g (24 %) de *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 380 (M+H).

ESI/APCI(-): 378 (M-H).

EJEMPLO 12 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-metiloxazol-5-carboxamida.

40 Este compuesto se obtuvo siguiente Método B a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,0456 g, 0,193 mmoles), cloruro de 4-metiloxazol-5-carbonilo (0,029 g; 0,193 mmoles) y trietilamina (0,068 ml; 0,483 mmoles) en diclorometano (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 4 a 30 % de acetato de etilo en diclorometano dio 0,0458 g (78 %) de *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-metiloxazol-5-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 304 (M+H).

45 ESI/APCI(-): 302 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s, 1H); 8,52 (t, 1H); 8,42 (s, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,27 (s, 1H); 7,06 (d, 1H); 3,46 (m, 2H); 2,90 (t, 2H); 2,39 (s, 3H).

EJEMPLO 13 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-feniloxazol-4-carboxamida.

5 Este compuesto se obtuvo siguiente Método B a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,0452 g, 0,192 mmoles), cloruro de 5-fenil-1,3-oxazol-4-carbonilo (0,041 g; 0,192 mmoles) y trietilamina (0,0672 ml; 0,479 mmoles) en diclorometano (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 2 a 16 % de acetato de etilo en diclorometano dio 0,028 g (40 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-feniloxazol-4-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 366 (M+H).

ESI/APCI(-): 364 (M-H).

EJEMPLO 14 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-metil-5-fenilisoxazol-4-carboxamida.

10 Este compuesto se obtuvo siguiente Método B a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,0454 g, 0,193 mmoles), cloruro de 3-metil-5-fenil-4-isoxazolcarbonilo (0,044 g; 0,193 mmoles) y trietilamina (0,068 ml; 0,481 mmoles) en diclorometano (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano dio 0,0614 g (84 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-metil-5-fenilisoxazol-4-carboxamida como un sólido.

15 ESI/APCI(+): 380 (M+H).

ESI/APCI(-): 378 (M-H).

EJEMPLO 15 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-2,5-dimetiloxazol-4-carboxamida.

20 Este compuesto se obtuvo siguiente Método B a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,0459 g, 0,195 mmoles), cloruro de 2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-carbonilo (0,032 g; 0,195 mmoles) y trietilamina (0,0683 ml; 0,486 mmoles) en diclorometano (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano dio 0,0414 g (67 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-2,5-dimetiloxazol-4-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 318 (M+H).

ESI/APCI(-): 316 (M-H).

25 EJEMPLO 16 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-metil-2-feniloxazol-4-carboxamida.

Este compuesto se obtuvo siguiente Método B a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,0454 g, 0,193 mmoles), cloruro de 5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-carbonilo (0,044 g; 0,193 mmoles) y trietilamina (0,0676 ml; 0,481 mmoles) en diclorometano (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano dio 0,0555 g (76 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-metil-2-feniloxazol-4-carboxamida como un sólido.

30 ESI/APCI(+): 380 (M+H).

ESI/APCI(-): 378 (M-H).

EJEMPLO 17 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-fenilisoxazol-3-carboxamida.

35 Este compuesto se obtuvo siguiente Método B a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,0419 g, 0,178 mmoles), cloruro de 5-fenilisoxazol-3-carbonilo (0,041 g; 0,178 mmoles) y trietilamina (0,0624 ml; 0,444 mmoles) en diclorometano (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 2 a 16 % de acetato de etilo en diclorometano dio 0,022 g (34 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-fenilisoxazol-3-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 366 (M+H).

40 ESI/APCI(-): 364 (M-H).

EJEMPLO 18 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida.

45 Este compuesto se obtuvo siguiente Método B a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,0417 g, 0,177 mmoles), cloruro de 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carbonilo (0,041 g; 0,177 mmoles) y trietilamina (0,0621 ml; 0,442 mmoles) en diclorometano (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 2 a 16 % de acetato de etilo en diclorometano dio 0,0223 g (34 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 367 (M+H).

ESI/APCI(-): 365 (M-H).

EJEMPLO 19 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

Este compuesto se obtuvo siguiente Método B a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,0454 g, 0,192 mmoles), cloruro de 1-fenil-1*H*-pirazol-5-carbonilo (0,041 g; 0,192 mmoles) y trietilamina (0,068 ml; 0,481 mmoles) en diclorometano (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 4 a 30 % de acetato de etilo en diclorometano dio 0,044 g (63 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 365 (M+H); ESI/APCI(-): 364 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H); 8,74 (t, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,38 (m, 4H); 7,28 (m, 3H); 7,06 (d, 1H); 6,79 (s, 1H); 3,44 (q, 2H), 2,88 (t, 2H).

EJEMPLO 20 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida.

Este compuesto se obtuvo siguiente Método B a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,0443 g, 0,188 mmoles), cloruro de 1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonilo (0,028 g; 0,188 mmoles) y trietilamina (0,066 ml; 0,470 mmoles) en diclorometano (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 2 a 16 % de acetato de etilo en diclorometano dio 0,0367 g (65 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 303 (M+H).

ESI/APCI(-): 301 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,03 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,66 (s, 1H), 7,35 (d, 1H); 7,26 (s, 1H); 7,06 (d, 1H); 6,61 (s, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,47 (m, 2H); 2,89 (t, 2H).

EJEMPLO 21 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

Este compuesto se obtuvo siguiente Método B a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,0443 g, 0,188 mmoles), cloruro de 1-metil-1*H*-pirazol-5-carbonilo (0,028 g; 0,188 mmoles) y trietilamina (0,066 ml; 0,470 mmoles) en diclorometano (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 2 a 16 % de acetato de etilo en diclorometano dio 0,0487 g (86 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 303 (M+H).

ESI/APCI(-): 301 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 8,59 (s, 1H); 7,61 (1, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,27 (s, 1H); 7,06 (d, 1H); 6,79 (s, 1H); 4,05 (s, 3H); 3,47 (m, 2H); 2,92 (t, 2H).

EJEMPLO 22 - PREPARACIÓN DE 1-bencil-3-*terc*-butil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

Este compuesto se obtuvo siguiente Método B a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,0445 g, 0,189 mmoles), cloruro de 1-bencil-3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo (0,055 g; 0,189 mmoles) y trietilamina (0,0663 ml; 0,472 mmoles) en diclorometano (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 2 a 16 % de acetato de etilo en diclorometano dio 0,0485 g (59 %) de 1-bencil-3-*terc*-butil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 435 (M+H).

ESI/APCI(-): 433 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,03 (s, 1H); 8,53 (t, 1H), 7,58 (s, 1H); 7,31 (m, 5H); 7,08 (m, 3H); 5,67 (s, 2H); 3,44 (q, 2H); 2,86 (t, 2H); 1,25 (s, 9H).

EJEMPLO 23 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-metil-2-fenil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

Este compuesto se obtuvo siguiente Método B a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,0454 g, 0,193 mmoles), cloruro de 5-metil-2-fenil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carbonilo (0,044 g; 0,193 mmoles) y trietilamina (0,0676 ml; 0,481 mmoles) en diclorometano (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 2 a 16 % de acetato de etilo en diclorometano dio 0,0453 g (62 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-metil-2-fenil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 380 (M+H).

ESI/APCI(-): 378 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,66 (s, 1H); 8,04 (d, 2H); 7,63 (m, 3H); 7,37 (m, 3H), 7,08 (d, 1H); 3,53 (br s, 2H); 2,96 (br s, 2H); 2,53 (s, 3H).

EJEMPLO 24 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-metilisoxazol-3-carboxamida.

- 5 Este compuesto se obtuvo siguiente Método B a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,046 g, 0,193 mmoles), cloruro de 5-metilisoxazol-3-carbonilo (0,029 g; 0,193 mmoles) y trietilamina (0,068 ml; 0,483 mmoles) en diclorometano (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano dio 0,040 g (68 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-metilisoxazol-3-carboxamida como un sólido.

10 ESI/APCI(+): 304 (M+H).

ESI/APCI(-): 302 (M-H).

EJEMPLO 25 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxamida.

- 15 Este compuesto se preparó siguiendo el Método A a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,500 g; 2,12 mmoles), producto intermedio 5 (0,303 g; 2,12 mmoles), HATU (0,887 g; 2,33 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,699 g; 5,30 mmoles) en DMF (5 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 1 a 15 % de metanol en diclorometano dio 0,528 g (78 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 320 (M+H), 342 (M+Na).

- 20 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s, 1H); 8,86 (t, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,26 (d, 1H); 7,06 (dd, 1H); 6,64 (s, 1H); 5,75 (t, 1H); 4,60 (d, 2H); 3,48 (q, 2H); 2,91 (t, 2H).

EJEMPLO 26 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(4-cianobencil)isoxazol-3-carboxamida.

- 25 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(4-cianobencil)isoxazol-3-carboxamida según el Método C con el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,070 g; 0,183 mmoles), ácido 4-cianofenilborónico (0,028 g; 0,192 mmoles), carbonato sódico (0,039 g; 0,365 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,011 g; 0,009 mmoles) en agua (1 ml) y dimetoxietano (3 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(4-cianobencil)isoxazol-3-carboxamida 0,016 g (22 %).

ESI/APCI(+): 405 (M+H) 427 (M+Na).

- 30 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 11,03 (1H,s), 8,83 (1H, t), 7,84 (2H, d), 7,60 (1H, d), 7,52 (2H,d), 7,35 (1H, d), 7,26 (1H, d), 7,05 (1H, dd), 6,57 (1H, s), 4,35 (2H, s), 3,47 (2H, m), 2,90 (2H, t).

EJEMPLO 27 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3-cianobencil)isoxazol-3-carboxamida.

- 35 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3-cianobencil)isoxazol-3-carboxamida según el Método C con el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,060 g; 0,152 mmoles), ácido 3-cianofenilborónico (0,024 g; 0,160 mmoles), carbonato sódico (0,033 g; 0,305 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,0088 g; 0,008 mmoles) en agua (1 ml) y dimetoxietano (3 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3-cianobencil)isoxazol-3-carboxamida 0,004 g (7 %).

ESI/APCI(+): 405 (M+H).

- 40 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 11,03 (1H,s), 8,83 (1H, t), 7,82 (1H, s), 7,78 (1H,d), 7,67 (1H, d), 7,60 (3H, m), 7,34 (1H,d), 7,26 (1H,d), 7,05 (1H, dd), 4,30 (2H, s), 3,47 (2H, m), 2,90 (2H,t).

EJEMPLO 28 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida.

- 45 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida según el Método C con el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,070 g; 0,182 mmoles), ácido 2-metoxifenilborónico (0,030 g; 0,192 mmoles), carbonato sódico (0,040 g; 0,365 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,0106 g; 0,001 mmoles) en agua (1 ml) y dimetoxietano (3 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) dando *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida 0,015 g (21 %).

ESI/APCI(+): 410 (M+H), 432 (M+Na).

ESI/APCI(-): 408 (M-H).

EJEMPLO 29 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida.

Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida según el Método C con el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,070 g; 0,182 mmoles), ácido 3-metoxifenilborónico (0,029 g; 0,192 mmoles), carbonato sódico (0,040 g; 0,366 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,0106 g; 0,001 mmoles) en agua (1 ml) y dimetoxietano (3 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida 0,010 g (13 %).

ESI/APCI(+): 410 (M+H), 432 (M+Na).

ESI/APCI(-): 408 (M-H).

10 EJEMPLO 30 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-metilbencil)isoxazol-3-carboxamida.

Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-metilbencil)isoxazol-3-carboxamida según el Método C con el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,080 g; 0,209 mmoles), ácido p-tolilborónico (0,030 g; 0,220 mmoles), carbonato sódico (0,044 g; 0,418 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,012 g; 0,001 mmoles) en agua (1 ml) y dimetoxietano (3 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-metilbencil)isoxazol-3-carboxamida 0,049 g (60 %).

ESI/APCI(+): 394 (M+H), 416 (M+Na).

ESI/APCI(-): 392 (M-H).

EJEMPLO 31 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-metilbencil)isoxazol-3-carboxamida.

Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-metilbencil)isoxazol-3-carboxamida según el Método C con el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,080 g; 0,209 mmoles), ácido m-tolilborónico (0,030 g; 0,220 mmoles), carbonato sódico (0,044 g; 0,418 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,012 g; 0,001 mmoles) en agua (1 ml) y dimetoxietano (3 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-metilbencil)isoxazol-3-carboxamida (0,055 g, 68 %).

ESI/APCI(+): 394 (M+H), 416 (M+Na).

ESI/APCI(-): 392 (M-H).

EJEMPLO 32 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)bencil)isoxazol-3-carboxamida.

Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)bencil)isoxazol-3-carboxamida según el Método C con el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,080 g; 0,209 mmoles), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (0,042 g; 0,220 mmoles), carbonato sódico (0,044 g; 0,418 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,012 g; 0,001 mmoles) en agua (1 ml) y dimetoxietano (3 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)bencil)isoxazol-3-carboxamida (0,083 g, 88 %).

ESI/APCI(+): 448 (M+H), 470 (M+Na).

ESI/APCI(-): 446 (M-H).

EJEMPLO 33 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-(trifluorometil)bencil)isoxazol-3-carboxamida.

Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-(trifluorometil)bencil)isoxazol-3-carboxamida según el Método C con el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,080 g; 0,209 mmoles), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (0,042 g; 0,220 mmoles), carbonato sódico (0,044 g; 0,418 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,012 g; 0,001 mmoles) en agua (1 ml) y dimetoxietano (3 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-(trifluorometil)bencil)isoxazol-3-carboxamida (0,067 g, 71 %).

ESI/APCI(+): 448 (M+H), 470 (M+Na).

ESI/APCI(-): 446 (M-H).

EJEMPLO 34 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida.

Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida según el Método C con el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,080 g; 0,209 mmoles), ácido 3-(fluoro)fenilborónico (0,030 g; 0,220 mmoles), carbonato sódico (0,044 g; 0,418 mmoles), cloruro

de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,085 g; 0,001 mmoles) en agua (1 ml) y dimetoxietano (3 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida (0,041 g, 50 %).

5 ESI/APCI(+): 398 (M+H).

ESI/APCI(-): 396 (M-H).

EJEMPLO 35 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2-fluoro-3-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida.

10 Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2-fluoro-3-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida según el Método C con el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,070 g; 0,182 mmoles), ácido 2-fluoro-3-metoxifenilborónico (0,033 g; 0,192 mmoles), carbonato sódico (0,038 g; 0,365 mmoles), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), complejo con diclorometano (0,015 g; 0,018 mmoles) en agua (1 ml) y dimetoxietano (3 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2-fluoro-3-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida (0,026 g, 33 %).

15

ESI/APCI(+): 428 (M+H).

ESI/APCI(-): 426 (M-H).

EJEMPLO 36 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida.

Método 1.

20 Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida según el Método C con el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,070 g; 0,182 mmoles), ácido 2,5-difluorofenilborónico (0,030 g; 0,192 mmoles), carbonato sódico (0,038 g; 0,365 mmoles), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,015 g; 0,018 mmoles) en agua (1 ml) y dimetoxietano (3 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 25 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida (0,023 g, 30 %).

Método 2.

30 Se añadió cloruro de tionilo (0,508 ml; 6,98 mmoles) a la suspensión de ácido (2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxílico (0,200 g; 0,838 mmoles) en cloroformo (12 ml). La mezcla se calentó durante la noche a 80 °C y la disolución se evaporó a presión reducida. Se añadieron clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,183 g; 0,776 mmoles), seguido de una disolución de trietilamina (0,480 ml; 3,41 mmoles) en diclorometano (8 ml), al residuo resultante. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se lavó con una disolución de carbonato sódico. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,201 g (62 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

35

ESI/APCI(+): 416 (M+H).

ESI/APCI(-): 415 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 11,04 (1H, s); 8,82 (1H, t), 7,61 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,31 (2H, m), 7,24 (1H, d), 7,22 (1H, m), 7,04 (1H, dd), 6,52 (1H,s), 4,25 (2H,s), 3,57 (2H, m), 2,88 (2H, t).

40 EJEMPLO 37 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida.

45 Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida según el Método C con el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,080 g; 0,209 mmoles), ácido 3,5-difluorofenilborónico (0,037 g; 0,219 mmoles), carbonato sódico (0,044 g; 0,418 mmoles), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,015 g; 0,018 mmoles) en agua (1 ml) y dimetoxietano (3 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida (0,014 g, 17 %).

ESI/APCI(+): 416 (M+H).

ESI/APCI(-): 414 (M-H).

50 EJEMPLO 38 - PREPARACIÓN DE 5-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida.

Se preparó 5-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida según el Método C con el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,056 mg; 0,146 mmoles), ácido fenilborónico (0,0186 g; 0,149 mmoles); tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0086 g; 0,0073 mmoles), carbonato sódico (0,0312 g; 0,293 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando 0,0128 g (23 %) de 5-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 380 (M+H), 402 (M+Na).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,03 (s, 1H); 8,82 (t, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,32 (m, 6H); 7,25 (d, 1H); 7,05 (dd, 1H); 6,51 (s, 1H); 4,21 (s, 2H); 3,47 (q, 2H); 2,89 (t, 2H).

10 EJEMPLO 39 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(4-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida.

Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(4-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida según el Método C con el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,0545 mg; 0,142 mmoles), ácido 4-metoxifenilborónico (0,0228 g; 0,145 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0083 g; 0,0071 mmoles), carbonato sódico (0,0303 g; 0,285 mmoles), en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando 0,0127 g (22 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(4-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido. ESI/APCI(+): 410 (M+H), 432 (M+Na).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,03 (s, 1H); 8,80 (t, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,23 (m, 3H); 7,05 (dd, 1H); 6,91 (d, 2H); 6,46 (s, 1H); 4,12 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,46 (m, 2H); 2,89 (t, 2H).

20 EJEMPLO 40 - PREPARACIÓN DE *N*-((5-cloro-1*H*-indol-3-il)metil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó siguiendo el Método A a partir de (5-cloro-1*H*-indol-3-il)metanamina (0,060 g; 0,332 mmoles), el producto intermedio 11 (0,081 g; 0,365 mmoles), HATU (0,139 g; 0,365 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432 mmoles) en DMF (5 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano proporcionó 0,028 g (22 %) de *N*-((5-cloro-1*H*-indol-3-il)metil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 384 (M+H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,15 (s, 1H); 9,13 (t, 1H); 7,34 (s, 1H); 7,38 (m, 3H); 7,12 (m, 4H); 6,57 (s, 1H); 4,52 (d, 2H); 4,23 (s, 2H).

EJEMPLO 41 - PREPARACIÓN DE 3-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etilcarbamoil)isoxazol-5-ilcarbamato de *terc*-butilo.

30 Este compuesto se preparó siguiendo el Método A a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,505 g; 2,14 mmoles), el producto INTERMEDIO 14: ácido 5-(*terc*-butoxicarbonilamino)isoxazol-3-carboxílico (0,513 g; 2,25 mmoles), HATU (0,896 g; 2,36 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,935 ml; 5,35 mmoles) en DMF (5 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano proporcionó 0,819 g (94 %) de 3-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etilcarbamoil)isoxazol-5-ilcarbamato de *terc*-butilo como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 405 (M+H).

EJEMPLO 42 - PREPARACIÓN DE 5-amino-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida.

40 A una disolución de 3-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etilcarbamoil)isoxazol-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,400 g; 0,988 mmoles) en diclorometano (8 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y entonces se evaporó a sequedad para eliminar el exceso de TFA. El residuo se disolvió en diclorometano y la disolución se lavó con una disolución acuosa de carbonato sódico. La fase orgánica se evaporó y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 1 a 10 % de metanol en diclorometano) proporcionando 0,207 g (69 %) de 5-amino-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido.

45 ESI/APCI(+): 305 (M+H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,03 (s, 1H); 8,48 (t, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,05 (dd, 1H); 6,93 (s, 2H); 5,18 (s, 1H); 3,47 (m, 2H); 2,87 (t, 2H).

EJEMPLO 43 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(etoximetil)isoxazol-3-carboxamida.

50 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(etoximetil)isoxazol-3-carboxamida siguiendo los 2 diferentes procedimientos:

Según el Método A con el producto intermedio 9 (ácido 5-(etoximetil)isoxazol-3-carboxílico) (0,091 g; 0,530 mmoles), cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanoamonio (0,125 g; 0,530 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,296 ml; 1,7 mmoles) y HATU (0,221 g; 0,583 mmoles) en DMF (5 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 16 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(etoximetil)isoxazol-3-carboxamida 0,061 g (33 %).

Se añadió una mezcla de hidróxido sódico (1 M, 10 ml) en agua a una suspensión del producto intermedio 8 (5-(bromometil)-*N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,600 g; 1,57 mmoles) en EtOH (20 ml), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró a presión reducida, se disolvió en diclorometano y se lavó con salmuera, se secó y se evaporó a sequedad a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 16 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-ciclohexil-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida 0,396 g (73 %)

ESI/APCI(+): 348 (M+H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 11,04 (1H, s), 8,89 (1H,t), 7,62 (1H, d), 7,35 (1H,d), 7,27 (1H, d), 7,06 (1H, dd), 6,77 (1H,s), 4,63 (2H,s), 3,55-3,50 (4H,m), 2,91 (2H, t), 1,14 (3H,t).

15 EJEMPLO 44 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(dimetilamino)isoxazol-3-carboxamida.

Se irradió una mezcla del producto intermedio 3 (5-cloro-*N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,05 g; 0,154 mmoles), dimetilamina (1,3 ml, 2M en THF) en THF (1 ml) en un horno microondas a 150 °C durante 30 min y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 0 a 10 % MeOH en diclorometano) proporcionando *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(dimetilamino)isoxazol-3-carboxamida 0,0089 g (17 %).

ESI/APCI(+): 333 (M+H).

EJEMPLO 45 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-ciclopropilisoxazol-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó siguiendo el Método A a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,080 g; 0,339 mmoles), producto intermedio 16 (ácido 5-ciclopropilisoxazol-3-carboxílico) (0,062 g; 0,407 mmoles), HATU (0,155 g; 0,407 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,112 g; 0,848 mmoles) en DMF (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano suministró 0,092 g (82 %) de *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-ciclopropilisoxazol-3-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 330 (M+H), 352 (M+Na).

30 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,03 (s, 1H); 8,75 (br s, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,26 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 6,47 (s, 1H); 3,47 (m, 2H); 2,90 (t, 2H); 2,18 (m, 1H); 1,07 (m, 2H); 0,92 (s, 2H).

EJEMPLO 46 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-ciclopentilisoxazol-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó siguiendo el Método A a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,424 mmoles), producto intermedio 18 (ácido 5-ciclopentilisoxazol-3-carboxílico) (0,081 g; 0,445 mmoles), HATU (0,177 g; 0,466 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,185 ml; 1,06 mmoles) en DMF (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 7 a 60 % de acetato de etilo en heptano dio 0,111 g (73 %) de *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-ciclopentilisoxazol-3-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 358 (M+H).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,02 (m, 4H); 6,40 (s, 1H); 3,73 (m, 2H); 3,20 (m, 1H); 3,01 (t, 2H); 2,07 (br s, 2H); 1,74 (m, 6H).

40 EJEMPLO 47 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-ciclohexilisoxazol-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó siguiendo el Método A a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,424 mmoles), producto intermedio 20 (ácido 5-ciclohexilisoxazol-3-carboxílico) (0,087 g; 0,445 mmoles), HATU (0,177 g; 0,466 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,185 ml; 1,06 mmoles) en DMF (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 7 a 60 % de acetato de etilo en heptano dio 0,079 g (50 %) de *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-ciclohexilisoxazol-3-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 372 (M+H).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,08 (s, 1H); 6,92 (br s, 1H); 6,40 (s, 1H); 3,74 (m, 2H); 3,02 (t, 2H); 2,79 (m, 1H); 2,03 (m, 2H); 1,80 (m, 4H); 1,38 (m,4H).

EJEMPLO 48 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-clorofenil)isoxazol-3-carboxamida.

5 Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-clorofenil)isoxazol-3-carboxamida según el Método A con ácido 5-(4-clorofenil)isoxazol-3-carboxílico (0,085 g; 0,380 mmoles), cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanoamonio (0,080 g; 0,346 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,160 ml; 0,865 mmoles), HATU (0,171 g; 0,449 mmoles) en DMF (5 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-clorofenil)isoxazol-3-carboxamida 0,023 g (17 %).

ESI/APCI(+): 400 (M+H).

EJEMPLO 49 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-p-tolilisoxazol-3-carboxamida.

10 Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-p-tolilisoxazol-3-carboxamida según el Método A con ácido 5-p-tolilisoxazol-3-carboxílico (0,077 g; 0,380 mmoles), cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanoamonio (0,080 g; 0,346 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,160 ml; 0,865 mmoles), HATU (0,171 g; 0,449 mmoles) en DMF (5 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-p-tolilisoxazol-3-carboxamida 0,035 g (27 %).

ESI/APCI(+): 380 (M+H).

15 EJEMPLO 50 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-carboxamida.

20 Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-carboxamida según el Método A con ácido 5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-carboxílico (0,083 g; 0,380 mmoles), cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanoamonio (0,080 g; 0,346 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,160 ml; 0,865 mmoles), HATU (0,171 g; 0,449 mmoles) en DMF (5 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-carboxamida 0,030 g (22 %).

ESI/APCI(+): 396 (M+H).

EJEMPLO 51 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)isoxazol-3-carboxamida.

25 Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)isoxazol-3-carboxamida según el Método A con ácido 5-(2,3 dihidro-1,4-benzodioxin-6il)3-isoxazolcarboxílico (0,094 g; 0,380 mmoles), cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanoamonio (0,080 g; 0,346 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,160 ml; 0,865 mmoles), HATU (0,171 g; 0,449 mmoles) en DMF (5 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)isoxazol-3-carboxamida 0,046 g (31 %).

30 ESI/APCI(+): 424 (M+H).

EJEMPLO 52 - PREPARACIÓN DE 5-((1H-pirazol-1-il)metil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida.

35 Se irradió una mezcla del producto intermedio 8 (5-(bromometil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,0545 mg; 0,142 mmoles), pirazol (0,0445 g; 0,641 mmoles) y yoduro de sodio (0,0647 g; 0,427 mmoles) en THF (3 ml) en un horno microondas a 150 °C durante 20 min y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). Se añadió salmuera y la fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 7 a 60 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando 0,027 g (52 %) de 5-((1H-pirazol-1-il)metil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 370 (M+H), 392 (M+Na).

40 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,03 (s, 1H); 8,88 (t, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,24 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H); 6,64 (s, 1H); 6,32 (t, 1H); 5,63 (s, 2H); 3,47 (q, 2H); 2,89 (t, 2H).

EJEMPLO 53 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-((etilamino)metil)isoxazol-3-carboxamida.

45 Se irradió una mezcla del producto intermedio 7: N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(clorometil)isoxazol-3-carboxamida (0,088 g; 0,260 mmoles), NaI (0,078 g; 0,520 mmoles) y etilamina (1,30 ml; 2M en THF) en THF (1 ml) en un horno microondas a 130 °C durante 10 min y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente 2 a 10 % MeOH en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-((etilamino)metil)isoxazol-3-carboxamida 0,044 g (50 %). ESI/APCI(+): 347 (M+H).

EJEMPLO 54 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-((dietilamino)metil)isoxazol-3-carboxamida.

50 Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-((dietilamino)metil)isoxazol-3-carboxamida según el Método D con el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,080 g; 0,209 mmoles), dietilamina (0,21 ml; 2,09 mmoles) en THF (2 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía

ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % MeOH en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-((dietilamino)metil)isoxazol-3-carboxamida 0,065 g (83 %).

ESI/APCI(+): 375 (M+H).

ESI/APCI(-): 373 (M-H).

5 EJEMPLO 55 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida.

Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida según el Método D con el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,080 g; 0,209 mmoles) y pirrolidina (0,0,290 ml; 2,91 mmoles) en THF (2 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % MeOH en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida 0,070 g (90 %).

10

ESI/APCI(+): 375 (M+H).

ESI/APCI(-): 373 (M-H).

EJEMPLO 56 - PREPARACIÓN DE 1-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

Se agitó una mezcla de cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanoamonio (0,105 g; 0,456 mmoles), PyBOP (0,356 g; 0,684), N,N-diisopropiletilamina (0,235 ml; 1,37 mmoles) y el producto intermedio 30 (ácido 1-bencil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico) (0,100; 0,456) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua, se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de metanol en diclorometano) proporcionando 1-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida 0,055 g (31 %). ESI/APCI(+): 396 (M+H).

15

20

ESI/APCI(-): 394 (M-H).

EJEMPLO 57 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxamida.

Se agitó una mezcla de cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanoamonio (0,124 g; 0,539 mmoles), PyBOP (0,421 g; 0,809 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0,280 ml; 1,62 mmoles) y el producto intermedio 31 (ácido 2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxílico) (0,100; 0,539) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua, se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (método 1) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxamida 0,028 g (14 %).

25

ESI/APCI(+): 382 (M+H).

30 ESI/APCI(-): 380 (M-H).

EJEMPLO 58 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-ciclohexil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

Se agitó una mezcla de cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanoamonio (0,125 g; 0,540 mmoles), PyBOP (0,421 g; 0,809 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0,280 ml; 1,62 mmoles) y el producto intermedio 32 (ácido 1-ciclohexil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico) (0,100; 0,539) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua, se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de metanol en diclorometano y 80 a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-ciclohexil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida 0,061 g (30 %).

35

ESI/APCI(+): 388 (M+H).

40 ESI/APCI(-): 386 (M-H).

EJEMPLO 59 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(4-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(4-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida según el Método A con el producto intermedio 33 (ácido 1-(4-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico) (0,083 g; 0,356 mmoles), cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanoamonio (0,070 g; 0,296 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0,125 ml; 0,742 mmoles), HATU (0,135 g; 0,356 mmoles). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(4-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida 0,0078 g (7 %).

45

ESI/APCI(+): 410 (M+H), 432 (M+Na).

ESI/APCI(-): 408 (M-H).

EJEMPLO 60 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida.

5 Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida según el Método A con el producto intermedio 22 (ácido 5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxílico) (0,073 g; 0,380 mmoles), cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanoamonio (0,080 g; 0,346 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,150 ml; 0,865 mmoles), HATU (0,157 g; 0,415 mmoles). El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (método 1) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida 0,059 g (46 %).

ESI/APCI(+): 368 (M+H).

ESI/APCI(-): 366 (M-H).

EJEMPLO 61 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-ciclohexil-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida.

10 Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-ciclohexil-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida según el Método A con el producto intermedio 23 (5-ciclohexil-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo) (0,075 g; 0,380 mmoles), cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanoamonio (0,080 g; 0,346 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,150 ml; 0,865 mmoles), HATU (0,157 g; 0,415 mmoles). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-ciclohexil-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida 0,056 g (43 %).

15 ESI/APCI(+): 374 (M+H).

ESI/APCI(-): 372 (M-H).

EJEMPLO 62 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

20 Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida según el Método A con ácido 1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,072 g; 0,380 mmoles), cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanoamonio (0,080 g; 0,346 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,150 ml; 0,865 mmoles) y HATU (0,157 g; 0,415 mmoles) en DMF (5 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida 0,008 g (7 %).

25 ESI/APCI(+): 366 (M+H).

ESI/APCI(-): 364 (M-H).

EJEMPLO 63 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

30 Se añadió una disolución de NaOH 1 M en agua (2 ml) a una mezcla del producto intermedio 53 (0,110 g; 0,493 mmoles). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida. El pH se ajustó a 1 con HCl 6 N, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida proporcionando el ácido carboxílico en bruto deseado que se involucró directamente en la siguiente etapa.

35 Se agitó una disolución del ácido en bruto, clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,125 g; 0,541 mmoles), HATU (0,225 g; 0,591 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,212 ml; 1,23 mmoles) en DMF (2 ml), a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó en acetato de etilo, se lavó sucesivamente con hidrogenosulfato de sodio (1 M), carbonato sódico (1 M) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 3 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida 0,034 g (20 %).

40 ESI/APCI(+): 372 (M+H), 394 (M+Na).

ESI/APCI(-): 370 (M-H).

EJEMPLO 64 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida.

45 Se preparó N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida según el Método A con el producto intermedio 11 (ácido 5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxílico) (0,068 g; 0,307 mmoles), 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etanamina (0,060 g; 0,279 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,120 ml; 0,698 mmoles) y HATU (0,128 g; 0,335 mmoles) en DMF (2 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 3 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida 0,056 g (52 %).

ESI/APCI(+): 382 (M+H), 404 (M+Na).

ESI/APCI(-): 380 (M-H).

EJEMPLO 65 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida.

5 Se preparó *N*-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida según el Método A con el producto intermedio 11 (ácido 5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxílico) (0,106 g; 0,480 mmoles), 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (0,070 g; 0,436 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,188 ml; 1,09 mmoles) y HATU (0,199 g; 0,524 mmoles) en DMF (2 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 3 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando *N*-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida 0,050 g (31 %).

ESI/APCI(+): 364 (M+H).

10 ESI/APCI(-): 363 (M-H).

EJEMPLO 66 - PREPARACIÓN DE 5-(3-fluorobencil)-*N*-(2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida.

15 Se preparó 5-(3-fluorobencil)-*N*-(2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida según el Método A con el producto intermedio 11 (ácido 5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxílico) (0,077 g; 0,347 mmoles), 2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,060 g; 0,315 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,136 ml; 0,789 mmoles) y HATU (0,199 g; 0,524 mmoles) en DMF (2 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando 0,037 g (30 %) de 5-(3-fluorobencil)-*N*-(2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida.

ESI/APCI(+): 394 (M+H).

ESI/APCI(-): 392 (M-H).

20 EJEMPLO 67 - PREPARACIÓN DE 5-(3-fluorobencil)-*N*-(2-(5-metil-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida.

25 Se preparó 5-(3-fluorobencil)-*N*-(2-(5-metil-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida según el Método A con el producto intermedio 11 (ácido 5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxílico) (0,076 g; 0,341 mmoles), clorhidrato de 2-(5-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,060 g; 0,284 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,123 ml; 0,711 mmoles) y HATU (0,141 g; 0,370 mmoles) en DMF (5 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,034 g (32 %) de 5-(3-fluorobencil)-*N*-(2-(5-metil-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 378 (M+H).

ESI/APCI(-): 377 (M-H).

EJEMPLO 68 - PREPARACIÓN DE (S)-1-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidin-3-carboxamida.

30 Este compuesto se preparó según el Método A a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,181 g; 0,476 mmoles), clorhidrato de ácido (S)-1-bencilpirrolidin-3-carboxílico (0,119 g; 0,476 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,189 ml; 1,08 mmoles) en DMF (5 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 1 a 10 % de una disolución de 5 % de hidróxido de amonio en metanol, en diclorometano) proporcionando 0,036 g (22 %) de (S)-1-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

35 ESI/APCI(+): 382 (M+H).

ESI/APCI(-): 380 (M-H).

EJEMPLO 69 - PREPARACIÓN DE (R)-1-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidin-3-carboxamida.

40 Este compuesto se preparó según el Método A a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,181 g; 0,476 mmoles), clorhidrato de ácido (R)-1-bencilpirrolidin-3-carboxílico (0,119 g; 0,476 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,189 ml; 1,08 mmoles) en DMF (5 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 1 a 10 % de una disolución de 5 % de hidróxido de amonio en metanol, en diclorometano) proporcionando 0,056 g (34 %) de (R)-1-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

45 ESI/APCI(+): 382 (M+H).

ESI/APCI(-): 380 (M-H).

EJEMPLO 70 - PREPARACIÓN DE 5-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó según el Método A a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,181 g; 0,476 mmoles), el producto intermedio 41 (0,098 g; 0,476 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,98 ml; 0,562 mmoles) en DMF (5 ml). La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) dio 0,083 g (50 %) de 5-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 382 (M+H).

ESI/APCI(-): 380 (M-H).

EJEMPLO 71 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida.

Este compuesto se preparó según el Método A a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,181 g; 0,476 mmoles), el producto intermedio 42 (0,091 g; 0,476 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,98 ml; 0,562 mmoles) en DMF (5 ml). La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 1 a 16 % de acetato de etilo en diclorometano) dio 0,033 g (21 %) de *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 368 (M+H).

ESI/APCI(-): 366 (M-H).

EJEMPLO 72 - PREPARACIÓN DE *N*-(3-(5-cloro-1H-indol-3-il)propil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó según el Método A a partir del producto intermedio 39 (0,043 g; 0,206 mmoles), el producto intermedio 11 (ácido 5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxílico) (0,048 g; 0,216 mmoles), HATU (0,086 g; 0,227 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,053 ml; 0,309 mmoles) en DMF (3 ml). La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 0 a 8 % de acetato de etilo en diclorometano) dio 0,052 g (61 %) de *N*-(3-(5-cloro-1H-indol-3-il)propil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 412 (M+H); ESI/APCI(-): 410 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H); 8,75 (br t, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,12 (m, 5H); 6,55 (s, 1H); 4,24 (s, 2H); 3,27 (m, 2H); 2,67 (t, 2H); 1,84 (m, 2H).

EJEMPLO 73 - PREPARACIÓN DE (S)-*N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-ciclohexil-4,5-dihidrooxazol-2-carboxamida.

Se agitó un tubo cerrado que contenía el producto intermedio 45 (0,290 g, 0,740 mmoles) y el reactivo de Burgess [sal interna de hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio (0,218 g; 0,888 mmoles)] en THF seco (12 ml) a 80 °C durante 20 horas. La disolución se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 7 a 60 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando 0,011 g (4 %) de (S)-*N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-ciclohexil-4,5-dihidrooxazol-2-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 374 (M+H), 396 (M+Na).

ESI/APCI(-): 372 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H); 8,64 (br t, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,24 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 4,37 (t, 1H); 4,11 (t, 1H); 4,03 (m, 1H); 3,37 (m, 2H); 2,85 (br t, 2H); 1,85-0,95 (m, 11H).

EJEMPLO 74 - PREPARACIÓN DE (R)-*N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-ciclohexil-4,5-dihidrooxazol-2-carboxamida.

Se agitó un tubo cerrado que contenía el producto intermedio 48 ((*R*)-*N*¹-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-*N*²-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)oxalamida) (0,340 g, 0,867 mmoles) y el reactivo de Burgess [sal interna de hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio (0,256 g; 1,04 mmoles)] en THF seco (12 ml) a 80 °C durante 20 horas. La disolución se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 7 a 60 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando 0,006 g (2 %) de (R)-*N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-ciclohexil-4,5-dihidrooxazol-2-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 374 (M+H), 396 (M+Na).

ESI/APCI(-): 372 (M-H).

EJEMPLO 75 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó según el Método A a partir de cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanaminio (0,100 g; 0,432 mmoles), el producto intermedio 49 (ácido 5-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxílico) (0,093 g; 0,454 mmoles), HATU (0,181 g; 0,476 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,185 ml; 1,08 mmoles) en DMF (5 ml). La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 1 a 10 % de metanol en diclorometano) dio 0,110 g (67 %) de *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 382 (M+H).

ESI/APCI(-): 380 (M-H).

EJEMPLO 76 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-ciclohexil-5-oxopirrolidin-3-carboxamida.

- 5 Este compuesto se preparó según el Método A a partir de de cloruro de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanaminio (0,100 g; 0,432 mmoles), el producto intermedio 50 (ácido 1-ciclohexil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico) (0,096 g; 0,454 mmoles), HATU (0,181 g; 0,476 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,185 ml; 1,08 mmoles) en DMF (5 ml). La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 1 a 10 % de metanol en diclorometano) dio 0,100 g (59 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-ciclohexil-5-oxopirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 388 (M+H); 410 (M+Na).

- 10 ESI/APCI(-): 386 (M-H).

EJEMPLO 77 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-feniloxazol-2-carboxamida.

- 15 Este compuesto se preparó según el Método A a partir de cloruro de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanaminio (0,090 g; 0,381 mmol), el producto intermedio 52 (ácido 5-feniloxazol-2-carboxílico) (0,076 g; 0,400 mmoles), HATU (0,152 g; 0,400 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,163 ml; 0,954 mmoles) en DMF (3 ml). La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) dio 0,058 g (42 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-feniloxazol-2-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 366 (M+H); 388 (M+Na).

ESI/APCI(-): 364 (M-H).

EJEMPLO 78 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-fenilisoxazol-5-carboxamida.

- 20 Se añadió una disolución de hidróxido de litio 2 M en agua (3 ml) a una mezcla del producto intermedio 54 (3-fenilisoxazol-5-carboxilato de etilo) (0,200 g; 1,18 mmoles) en etanol (2 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida. El pH se ajustó a 1 con HCl 6 N, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida proporcionando el ácido carboxílico en bruto deseado que se involucró en la siguiente etapa.

- 25 Se agitó una disolución del ácido en bruto, clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,298 g; 1,29 mmoles), HATU (0,536 g; 1,41 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,506 ml; 2,94 mmoles) en DMF (5 ml), a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 80 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,0146 g (3 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-fenilisoxazol-5-carboxamida.

ESI/APCI(+): 379 (M+H).

ESI/APCI(-): 377 (M-H).

EJEMPLO 79 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(furan-3-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida.

- 35 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(furan-3-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida según el Método C con el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,080 g; 0,209 mmoles), ácido furan-3-ilborónico (0,025 g; 0,220 mmoles), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,017; 0,021 mmoles) y carbonato sódico (0,044 g; 0,418 mmoles) en DME (3 ml) y agua (1 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 80 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,009 g (12 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(furan-3-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 370 (M+H).

ESI/APCI(-): 368 (M-H).

EJEMPLO 80 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(furan-2-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida.

- 45 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(furan-2-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida según el Método C con ácido furan-2-ilborónico (0,025 g; 0,220 mmoles), el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,080 g; 0,209 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,017; 0,021 mmoles) y carbonato sódico (0,044 g; 0,418 mmoles) en DME (3 ml) y agua (1 ml). La mezcla en bruto se purificó por

cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 80 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,011 g (14 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(furan-2-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido amarillo pálido.

ESI/APCI(+): 370 (M+H).

ESI/APCI(-): 368 (M-H).

5 EJEMPLO 81 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(tiofen-2-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida.

10 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(tiofen-2-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida según el Método C con ácido tiofen-2-ilborónico (0,028 g; 0,220 mmoles), el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,080 g; 0,209 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,017; 0,021 mmoles) y carbonato sódico (0,044 g; 0,418 mmoles) en DME (3 ml) y agua (1 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 80 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,018 g (22 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(tiofen-2-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido amarillo pálido.

ESI/APCI(+): 386 (M+H).

ESI/APCI(-): 384 (M-H).

EJEMPLO 82 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(tiofen-3-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida.

15 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(tiofen-3-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida según el Método C con ácido tiofen-3-ilborónico (0,028 g; 0,220 mmoles), el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,080 g; 0,209 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,017; 0,021 mmoles) y carbonato sódico (0,044 g; 0,418 mmoles) en DME (3 ml) y agua (1 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 80 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,019 g (23 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(tiofen-3-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido amarillo pálido.

20 ESI/APCI(+): 386 (M+H).

ESI/APCI(-): 384 (M-H).

EJEMPLO 83 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(piridin-4-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida.

25 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(piridin-4-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida según el Método C con ácido piridin-4-ilborónico (0,027 g; 0,220 mmoles), el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,080 g; 0,209 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,017; 0,021 mmoles) y carbonato sódico (0,044 g; 0,418 mmoles) en DME (3 ml) y agua (1 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 75 a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,013 g (16 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(piridin-4-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido amarillo pálido.

30 ESI/APCI(+): 381 (M+H).

ESI/APCI(-): 379 (M-H).

EJEMPLO 84 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-fenilpirrolidin-1-carboxamida.

35 Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) (12,20 mg; 0,304 mmoles) a una mezcla de 3-fenilpirrolidina (0,075 g; 0,508 mmoles) en THF seco (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Entonces se añadió el producto intermedio 55 (2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etilcarbamato de fenilo) (0,080 g; 0,245 mmoles) en disolución en THF seco (4 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (método 1) dando 0,033 g (35 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-fenilpirrolidin-1-carboxamida como un sólido amarillo pálido.

ESI/APCI(+): 368 (M+H).

40 ESI/APCI(-): 366 (M-H).

EJEMPLO 85 - PREPARACIÓN DE 1-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida

45 Se disolvió el producto intermedio 56 (1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo) (0,080 g; 0,779 mmoles) en una disolución de 2 M NaOH (1 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó con una disolución de hidrogenosulfato de sodio 1 M y el precipitado resultante se recogió por filtración y se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

Se agitó una disolución del ácido carboxílico, clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,060 g; 0,260 mmoles), HATU (0,108 g; 0,285 mmoles) y *N,N*-diisopropiletanamina (0,112 ml; 0,649 mmoles) en DMF (3 ml), a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida

sobre sílice (eluyente 80 a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,016 g (16 %) del compuesto deseado como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 380 M+H, 402 (M+Na).

ESI/APCI(-): 379 M-H, 424 (M-H+ácido fórmico).

5 EJEMPLO 86 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-fenilpirrolidin-3-carboxamida.

10 Se agitó una mezcla del producto intermedio 60 (ácido 1-(4-cianofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico) (0,124 g, 0,649 mmoles), clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,150 g; 0,649 mmoles), HATU (0,271 g; 0,713 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,280 ml; 1,62 mmoles) en DMF (3 ml), a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio y la fase orgánica se lavó sucesivamente con carbonato sódico, salmuera, se secó y se evaporó a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por cristalización en una mezcla de diclorometano y metanol proporcionando 0,044 g (18 %) del compuesto deseado como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 368 (M+H).

EJEMPLO 87 - PREPARACIÓN DE 3-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidin-1-carboxamida.

15 Se añadió NaH en aceite mineral (60 %) (12,20 mg) a una mezcla de 3-bencilpirrolidina (0,085 g; 0,508 mmoles) en THF (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etilcarbamato de fenilo (0,080 g; 0,245 mmoles) en THF (2 ml) a la mezcla anterior y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (método 2) dando 0,03 g (31 %) de 3-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidin-1-carboxamida como un sólido blanco.

20 ESI/APCI(+): 382 (M+H).

ESI/APCI(-): 380 (M-H).

Similarmente, puede obtenerse el compuesto 3-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)imidazolidina-1-carboxamida siguiendo el procedimiento descrito anteriormente a partir de 1-bencilimidazolidina y 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etilcarbamato de fenilo.

25 EJEMPLO 88 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida.

30 Se agitó una mezcla de ácido 5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxílico (0,057 g; 0,257 mmoles), 2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,051 g; 0,284 mmoles), HATU (0,108 g; 0,284 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,112 ml; 0,649 mmoles) en DMF (3 ml), a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,040 g (41 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 382 (M+H).

ESI/APCI(-): 380 (M-H).

EJEMPLO 89 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1-metil-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida.

35 Se agitó una disolución de ácido 5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxílico (0,057 g; 0,257 mmoles), 2-(5-cloro-1-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,060 g; 0,284 mmoles), HATU (0,108 g; 0,284 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,112 ml; 0,649 mmoles) en DMF (3 ml), a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,039 g (36 %) del compuesto del título como un sólido amarillo.

40 ESI/APCI(+): 412 (M+H).

EJEMPLO 90 - PREPARACIÓN DE 5-(3-fluorobencil)-*N*-(2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida.

45 Se agitó una disolución de ácido 5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxílico (0,057 g; 0,257 mmoles), 2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,054 g; 0,284 mmoles), HATU (0,108 g; 0,284 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,112 ml; 0,649 mmoles) en DMF (3 ml), a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,035 g (38 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 394 (M+H).

ESI/APCI(-): 392 (M-H).

EJEMPLO 91 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(benzofuran-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida.

5 Se agitó una disolución de ácido 5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxílico (0,057 g, 0,257 mmoles), 2-(benzofuran-3-il)etanamina (0,042 g; 0,260 mmoles), HATU (0,108 g; 0,285 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,112 ml; 0,649 mmoles) en DMF (3 ml), a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa (método 2) dando 0,008 g (9 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 365 (M+H).

10 ESI/APCI(+): 363 (M-H).

EJEMPLO 92 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(4-cianofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

15 Se agitó una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,434 mmoles), PyBOP (0,340 g; 0,651 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,224 ml; 1,30 mmoles) y ácido 1-(4-cianofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,100 g; 0,434 mmoles) en DMF (3 ml) durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa (método 1) dando 0,006 g (3 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 407 (M+H).

ESI/APCI(+): 405 (M-H).

20 EJEMPLO 93 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

25 Se agitó una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,098 g; 0,425 mmoles), PyBOP (0,332 g; 0,638 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,220 ml; 1,28 mmoles) y ácido 1-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,100 g; 0,425 mmoles) en DMF (3 ml) durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,074 g (42 %) del compuesto del título como un sólido.

ESI/APCI(+): 412 (M+H), 434 (M+Na).

ESI/APCI(-): 410 (M-H).

30 RMN ¹H (DMSO-*d*6) δ 11,04 (s, 1H), 8,26 (t, 1H), 7,59-7,53 (m, 3H), 7,34 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,47 (t, 1H), 3,47 (m, 2H, escondido por la señal de agua), 2,83 (t, 2H), 2,3-2,2 (m, 2H).

EJEMPLO 94 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(3-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

35 Se agitó una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,104 g; 0,448 mmoles), PyBOP (0,350 g; 0,672 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,232 ml; 1,34 mmoles) y ácido 1-(3-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,100 g; 0,448 mmoles) en DMF (3 ml) durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,074 g (41 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 400 (M+H), 422 (M+Na).

40 ESI/APCI(-): 398 (M-H).

EJEMPLO 95 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(4-isopropilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

45 Se agitó una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,036 g; 0,146 mmoles), PyBOP (0,113 g; 0,219 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,437 mmoles) y ácido 1-(4-isopropilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,100 g; 0,425 mmoles) en DMF (3 ml) durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,020 g (32 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 424 (M+H).

ESI/APCI(-): 422 (M-H).

EJEMPLO 96 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

Se agitó una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,104 g; 0,448 mmoles), PyBOP (0,349 g; 0,672 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,232 ml; 1,34 mmoles) y ácido 1-(2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,100 g; 0,448 mmoles) en DMF (3 ml) durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,078 g (44 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 422 (M+Na).

ESI/APCI(-): 398 (M-H).

10 EJEMPLO 97 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(3-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

Se agitó una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,099 g; 0,428 mmoles), PyBOP (0,335 g; 0,643 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,222 ml; 1,29 mmoles) y ácido 1-(3-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,100 g; 0,428 mmoles) en DMF (3 ml) durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,059 g (33 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 410 (M+H).

ESI/APCI(-): 408 (M-H).

EJEMPLO 98 - PREPARACIÓN DE 5-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida.

20 A una suspensión de ácido 2-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etilamino)-2-oxoacético (0,350 mg; 1,31 mmoles) en cloroformo (20 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,955 ml; 13,12 mmoles) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h y entonces se evaporó a sequedad. El cloruro de 2-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etilamino)-2-oxoacetilo resultante (0,180 g, 0,631 mmoles) se disolvió en diclorometano (12 ml) y se añadió una mezcla de trietilamina (0,355 ml; 2,53 mmoles) e hidrazida del ácido 2-fenilacético (0,092 g; 0,600 mmoles) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,122 g, 0,631 mmoles). La mezcla resultante se agitó 18 h a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se lavó con una disolución acuosa de carbonato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 12 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,006 g (2,5 %) de 5-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida como un sólido blanco.

30 ESI/APCI(+): 381 (M+H), 403 (M+Na).

ESI/APCI(-): 379 (M-H).

EJEMPLO 99 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-ciclohexil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida.

35 A una suspensión de ácido 2-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etilamino)-2-oxoacético (0,920 mg; 3,45 mmoles) en cloroformo (50 ml) se añadió cloruro de tionilo (2,51 ml; 34,50 mmoles) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h y entonces se evaporó a sequedad. El cloruro de 2-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etilamino)-2-oxoacetilo resultante (0,480 g; 1,68 mmoles) se disolvió en diclorometano (12 ml) y se añadió una mezcla de trietilamina (0,945 ml; 6,73 mmoles) e hidrazida de ácido ciclohexanocarboxílico (0,232 g; 1,60 mmoles) en diclorometano (8 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,324 g, 1,68 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se lavó con una disolución acuosa de carbonato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 12 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,0088 g (1,40 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-ciclohexil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida como un sólido blanco.

40 ESI/APCI(+): 373 (M+H), 395 (M+Na).

ESI/APCI(-): 371 (M-H).

45 EJEMPLO 100 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-carboxamida.

50 Se agitó un tubo cerrado que contenía (*N*¹-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-*N*²-(2-hidroxi-1-feniletil)oxalamida (0,211 g, 0,546 mmoles) y reactivo de Burgess [sal interna de hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio (0,161 g; 0,656 mmoles)] en THF seco (6 ml) a 80 °C durante 20 horas. La disolución se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 7 a 60 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,007 g (4 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 368 (M +H), 390 (M+Na).

ESI/APCI(-): 366 (M-H).

EJEMPLO 101 - PREPARACIÓN DE (S)-4-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-carboxamida.

5 Se agitó un tubo cerrado que contenía (S)-N¹-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-N²-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)oxalamida (0,117 g; 0,293 mmoles) y reactivo de Burgess [sal interna de hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio (0,115 g; 0,468 mmoles)] en THF seco (6 ml) a 80 °C durante 20 horas. La disolución se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 7 a 60 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,005 g (4 %) de (S)-4-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-carboxamida como un sólido blanco.

10 ESI/APCI(+): 382 (M +H), 404 (M+Na).

ESI/APCI(-): 380 (M-H).

EJEMPLO 102 - PREPARACIÓN DE (R)-4-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-carboxamida.

15 Se agitó un tubo cerrado que contenía (R)-N¹-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-N²-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)oxalamida (0,104 g; 0,260 mmoles) y reactivo de Burgess [sal interna de hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio (0,102 g; 0,416 mmoles)] en THF seco (6 ml) a 80 °C durante 20 horas. La disolución se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 7 a 60 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,003 g (3 %) de (R)-4-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 382 (M +H), 404 (M+Na).

20 ESI/APCI(-): 380 (M-H).

EJEMPLO 103 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-2-metil-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida.

25 Se agitó una disolución de ácido 5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxílico (0,080 g; 0,334 mmoles), clorhidrato de 2-(5-cloro-2-metil-1H-indol-3-il)etanamina (0,090 g; 0,368 mmoles), HATU (0,127 g; 0,334 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,144 ml; 0,836 mmoles) en DMF (5 ml), a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución de hidrogenosulfato de sodio. La fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,090 g (62 %) del compuesto del título como un sólido rosa.

30 ESI/APCI(+): 430 (M+H).

ESI/APCI(-): 428 (M-H).

EJEMPLO 104 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

35 Este compuesto se preparó siguiendo el Método A a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,424 mmoles), ácido 5-(2,5-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (0,102 g; 0,424 mmoles), HATU (0,161 g; 0,424 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,222 ml; 1,27 mmoles) en DMF (3 ml). La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) dio 0,022 g (12 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 417 (M+H).

40 ESI/APCI(-): 415 (M+H).

EJEMPLO 105 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,4-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida.

45 Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,4-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida según el Método C con el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,080 g; 0,209 mmoles), ácido 3,4-difluorofenilborónico (0,035 g; 0,219 mmoles), carbonato sódico (0,044 g; 0,418 mmoles), cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,017; 0,021 mmoles) en agua (1 ml) y dimetoxietano (3 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 80 % de acetato de etilo en heptano) y por HPLC preparativa (método 2) dando 0,006 g (7 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,4-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 416 (M+H).

ESI/APCI(-): 414 (M-H).

EJEMPLO 106 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2,3-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida.

Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2,3-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida según el Método C con el producto intermedio 8 (5-(bromometil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida) (0,080 g; 0,209 mmoles), ácido 2,3-difluorofenilborónico (0,035 g; 0,220 mmoles), carbonato sódico (0,044 g; 0,418 mmoles), cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,017; 0,021 mmoles) en agua (1 ml) y dimetoxietano (3 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 80 % de acetato de etilo en heptano) y por HPLC preparativa (método 2) dando 0,006 g (7 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2,3-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

10 ESI/APCI(+): 416 (M+H).

ESI/APCI(-): 414 (M-H).

EJEMPLO 107 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó según el Método E con clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), ácido 2-oxo-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-carboxílico (0,125; 0,433 mmoles), PyBOP (0,225 g; 0,433 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,08 mmoles) en DMF (3 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,075 g (37 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 466 (M+H).

20 ESI/APCI(-): 464 (M-H).

EJEMPLO 108 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(ciclohexilmetil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó según el Método E con clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), ácido 1-(ciclohexilmetil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,097; 0,433 mmoles), PyBOP (0,225 g; 0,433 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,08 mmoles) en diclorometano (2 ml) y DMF (3 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,0668 g (38 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(ciclohexilmetil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 402 (M+H), (M+Na).

30 ESI/APCI(-): 400 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,00 (s, 1H); 8,16 (t, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,05 (dd, 1H); 3,25-3,21 (m, 5H+agua); 3,02 (m, 2H); 2,80 (m, 2H); 2,15-2,09 (m, 2H); 1,65-1,58 (m, 6H); 1,20-1,13 (m, 3H); 0,84 (m, 2H).

EJEMPLO 109 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(2-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó según el Método E con clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), ácido 1-(2-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,102; 0,433 mmoles), PyBOP (0,225 g; 0,433 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,08 mmoles) en diclorometano (2 ml) y DMF (3 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,121 g (68 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(2-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

40 ESI/APCI(+): 412 (M+H).

ESI/APCI(-): 410 (M-H).

EJEMPLO 110 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(3-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó según el Método E con clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), ácido 1-(3-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,102; 0,433 mmoles), PyBOP (0,225 g; 0,433 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,08 mmoles) en diclorometano (2 ml) y DMF (3 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,075 g (42 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(3-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 412 (M+H), (M+Na).

ESI/APCI(-): 410 (M-H).

EJEMPLO 111 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(2-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

5 Este compuesto se preparó según el Método E con clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), ácido 1-(2-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,104; 0,433 mmoles), PyBOP (0,225 g; 0,433 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,08 mmoles) en diclorometano (2 ml) y DMF (3 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,098 g (54 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(2-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 416 (M+H).

10 ESI/APCI(-): 415 (M-H).

EJEMPLO 112 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-*m*-tolilpirrolidin-3-carboxamida.

15 Este compuesto se preparó según el Método E con clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), ácido 2-oxo-1-*m*-tolilpirrolidin-3-carboxílico (0,095; 0,433 mmoles), PyBOP (0,225 g; 0,433 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,08 mmoles) en DMF (3 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,075 g (44 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-*m*-tolilpirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 396 (M+H), (M+Na).

ESI/APCI(-): 394 (M-H).

20 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 11,06 (s, 1H); 8,31 (t, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,47-7,24 (m, 5H); 7,07 (dd, 1H); 6,97 (d, 1H); 3,82 (m, 2H); 3,51 (t, 1H); 3,37 (m, 2H bajo la señal del agua); 2,85 (t, 2H); 2,31-2,27 (m, 5H).

EJEMPLO 113 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-*o*-tolilpirrolidin-3-carboxamida.

25 Este compuesto se preparó según el Método E con clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), ácido 2-oxo-1-*o*-tolilpirrolidin-3-carboxílico (0,095; 0,433 mmoles), PyBOP (0,225 g; 0,433 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,08 mmoles) en DMF (3 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,076 g (44 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-*o*-tolilpirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 396 (M+H).

30 ESI/APCI(-): 394 (M-H).

EJEMPLO 114 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

35 Este compuesto se preparó según el Método E con clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,070 g; 0,303 mmoles), ácido 1-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,060; 0,303 mmoles), PyBOP (0,158 g; 0,303 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,130 ml; 0,757 mmoles) en DMF (3 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,015 g (13 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 386 (M+H).

40 ESI/APCI(-): 385 (M-H).

EJEMPLO 115 - PREPARACIÓN DE 1-(3-(1*H*-pirrol-1-il)fenil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

45 Este compuesto se preparó según el Método E con clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), ácido 1-(3-(1*H*-pirrol-1-il)fenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,117 g; 0,433 mmoles), PyBOP (0,225 g; 0,433 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,08 mmoles) en DMF (3 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano y 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,058 g (30 %) de 1-(3-(1*H*-pirrol-1-il)fenil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 447 (M+H).

ESI/APCI(-): 446 (M-H).

EJEMPLO 116 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(2-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

5 Este compuesto se preparó según el Método E con clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), ácido 1-(2-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,101 g; 0,433 mmoles), PyBOP (0,225 g; 0,433 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,08 mmoles) en DMF (3 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,094 g (53 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(2-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 410 (M+H).

ESI/APCI(-): 408 (M-H).

10 EJEMPLO 117 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-(1-feniletil)pirrolidin-3-carboxamida.

15 Este compuesto se preparó según el Método E con clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), ácido 2-oxo-1-(1-feniletil)pirrolidin-3-carboxílico (0,101 g; 0,433 mmoles), PyBOP (0,225 g; 0,433 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,08 mmoles) en DMF (3 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-(1-feniletil)pirrolidin-3-carboxamida en dos fracciones (dos conjuntos de diaestereoisómeros) A 0,041 g (fracción menos polar) y B 0,047 g (fracción más polar) (50 % del global) como sólidos blancos.

Fracción A:

ESI/APCI(+): 410 (M+H).

ESI/APCI(-): 409 (M-H).

20 Fracción B:

ESI/APCI(+): 410 (M+H).

ESI/APCI(-): 409 (M-H).

EJEMPLO 118 - PREPARACIÓN DE 1-(4-acetilfenil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

25 Este compuesto se preparó según el Método E con clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,200 g; 0,865 mmoles), PyBOP (0,450 g; 0,865 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,373 ml; 2,16 mmoles) y ácido 1-(4-acetilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,213 g; 0,865 mmoles) en DMF (3 ml). Se añadió diclorometano a la mezcla en bruto para precipitar 1-(4-acetilfenil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida 0,105 g (29 %) como un sólido.

ESI/APCI(+): 424 (M+H)

30 ESI/APCI(-): 422 (M-H)

EJEMPLO 119 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-*p*-tolilpirrolidin-3-carboxamida.

35 Este compuesto se preparó según el Método E con clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,200 g; 0,865 mmoles), PyBOP (0,450 g; 0,865 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,373 ml; 2,16 mmoles) y ácido 2-oxo-1-*p*-tolilpirrolidin-3-carboxílico (0,189 g; 0,865 mmoles) en DMF (3 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,144 g (42 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-*p*-tolilpirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 396 (M+H).

ESI/APCI(-): 394 (M-H)

40 EJEMPLO 120 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida.

45 Este compuesto se preparó según el Método E con clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,200 g; 0,865 mmoles), PyBOP (0,450 g; 0,865 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,373 ml; 2,16 mmoles) y ácido 2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico (0,236 g; 0,865 mmoles) en DMF (3 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) y 1 a 7 % de metanol en diclorometano) dando 0,025 g (7 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 449 (M+H).

ESI/APCI(-): 448 (M-H)

EJEMPLO 121 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

5 Este compuesto se preparó según el Método A con clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,424 mmoles), ácido 1-(3-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,107 g; 0,445 mmoles), HATU (0,166 g; 0,437 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,06 mmoles) en DMF (5 ml).

El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,101 g (57 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 416 (M+H).

10 ESI/APCI(-): 414 (M-H).

EJEMPLO 122 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(4-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó según el Método A con clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,424 mmoles), ácido 1-(4-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,107 g; 0,445 mmoles), HATU (0,166 g; 0,437 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,06 mmoles) en DMF (5 ml).

15 El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,0929 g (53 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(4-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 416 (M+H).

ESI/APCI(-): 414 (M-H).

20 EJEMPLO 123 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

25 Este compuesto se preparó según el Método A con clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,424 mmoles), ácido 1-(2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,107 g; 0,445 mmoles), HATU (0,166 g; 0,437 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,06 mmoles) en DMF (5 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,033 g (20 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 418 (M+H).

ESI/APCI(-): 416 (M-H).

30 EJEMPLO 124 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

35 Este compuesto se preparó según el Método A con clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,424 mmoles), ácido 1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,130 g; 0,445 mmoles), HATU (0,166 g; 0,437 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,06 mmoles) en DMF (5 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,0389 g (20 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 468 (M+H).

ESI/APCI(-): 466 (M-H).

EJEMPLO 125 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-ciclopropil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

40 Este compuesto se preparó según el Método A con clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,424 mmoles), ácido 1-ciclopropil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,075 g; 0,445 mmoles), HATU (0,166 g; 0,437 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,06 mmoles) en DMF (5 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 7 a 60 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,0995 g (68 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-ciclopropil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

45 ESI/APCI(+): 346 (M+H), 368 (M+Na).

ESI/APCI(-): 344 (M-H).

EJEMPLO 126 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3,4-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

5 Este compuesto se preparó según el Método A con clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,424 mmoles), ácido 1-(3,4-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,108 g; 0,445 mmoles), HATU (0,166 g; 0,437 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,06 mmoles) en DMF (5 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,0446 g (25 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3,4-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 418 (M+H), 440 (M+Na).

ESI/APCI(-): 416 (M-H).

10 EJEMPLO 127 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

15 Este compuesto se preparó según el Método A con clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,424 mmoles), ácido 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,113 g; 0,445 mmoles), HATU (0,166 g; 0,437 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,06 mmoles) en DMF (5 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 2 a 25 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,072 g (40 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 430 (M+H), 452 (M+Na).

ESI/APCI(-): 428 (M-H).

20 EJEMPLO 128 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

25 Este compuesto se preparó según el Método A con clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,424 mmoles), ácido 1-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,111 g; 0,445 mmoles), HATU (0,166 g; 0,437 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,06 mmoles) en DMF (5 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 7 a 60 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,064 g (36 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 424 (M+H), 446 (M+Na).

ESI/APCI(-): 422 (M-H).

30 EJEMPLO 129 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

35 Este compuesto se preparó según el Método A con clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,424 mmoles), ácido 1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,111 g; 0,445 mmoles), HATU (0,166 g; 0,437 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,06 mmoles) en DMF (5 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,077 g (43 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 422 (M+H), 444 (M+Na).

ESI/APCI(-): 420 (M-H).

40 EJEMPLO 130 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3,5-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

45 Este compuesto se preparó según el Método A con clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,424 mmoles), ácido 1-(3,5-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,110 g; 0,445 mmoles), HATU (0,166 g; 0,437 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,06 mmoles) en DMF (5 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,046 g (26 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3,5-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 418 (M+H), 440 (M+Na).

ESI/APCI(-): 416 (M-H).

EJEMPLO 131 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(3,4-dimetilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

5 Este compuesto se preparó según el Método A con clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,424 mmoles), ácido 1-(3,4-dimetilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,105 g; 0,445 mmoles), HATU (0,166 g; 0,437 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,06 mmoles) en DMF (5 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,090 g (52 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(3,4-dimetilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 410 (M+H), 432 (M+Na).

ESI/APCI(-): 408 (M-H).

10 EJEMPLO 132 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

15 Este compuesto se preparó según el Método A con clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,424 mmoles), ácido 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,115 g; 0,445 mmoles), HATU (0,166 g; 0,437 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,06 mmoles) en DMF (5 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,077 g (42 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 434 (M+H), 456 (M+Na).

ESI/APCI(-): 432 (M-H).

20 EJEMPLO 133 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida.

25 Este compuesto se preparó según el Método A con clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,055 g; 0,233 mmoles), ácido 1-(1-metilindolin-6-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,064 g; 0,245 mmoles), HATU (0,091 g; 0,240 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,101 ml; 0,583 mmoles) en DMF (3 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,021 g (21 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 435 (M+H), 457 (M+Na).

ESI/APCI(-): 433 (M-H).

30 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 11,07 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 7,67 (br s, 1H); 7,61 (br s, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,32 (m, 4H); 7,06 (d, 1H); 6,40 (s, 1H); 3,92 (br s, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,53 (br s, 1H); 2,85 (br s, 2H); 2,30 (br s, 2H).

EJEMPLO 134 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

35 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,103 g; 0,433 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml); clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,08 mmoles), en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) y el método 2 de HPLC preparativa dando 0,0487 g (29 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

40 ESI/APCI(+): 387 (M+H), (M+Na).

ESI/APCI(-): 385 (M-H).

EJEMPLO 135 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

45 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,106 g; 0,433 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 ml; 1,08 mmoles), en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,060 g (35 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 395 (M+H).

ESI/APCI(-): 394 (M-H).

EJEMPLO 136 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

5 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(2-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,115 g; 0,433 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432 mmoles), en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) y el método 2 de HPLC preparativa dando 0,042 g (24 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

10 ESI/APCI(+): 415 (M+H).

ESI/APCI(-): 413 (M-H).

EJEMPLO 137 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

15 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(3-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,115 g; 0,433 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432 mmoles), en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) y el método 2 de HPLC preparativa dando 0,0377 g (21 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

20 ESI/APCI(+): 415 (M+H).

ESI/APCI(-): 413 (M-H).

EJEMPLO 138 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2,4-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

25 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(2,4-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,116 g; 0,433 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432 mmoles), en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,084 g (47 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2,4-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

30 ESI/APCI(+): 417 (M+H)

EJEMPLO 139 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2,6-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

35 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(2,6-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,116 g; 0,433 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432 mmoles), en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,083 g (44 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2,6-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 417 (M+H)

40 EJEMPLO 140 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2,3-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

45 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(2,3-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,081 g; 0,303 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml) y clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,070 g; 0,303 mmoles), HATU (0,131 g; 0,346 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,149 ml; 0,865 mmoles), en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) y el método 2 de HPLC preparativa dando 0,032 g (25 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2,3-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 417 (M+H).

ESI/APCI(-): 415 (M-H).

EJEMPLO 141 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

5 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(4-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato (0,104 g; 0,346 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml) y clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,080 g; 0,346 mmoles), HATU (0,131 g; 0,346 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,149 ml; 0,865 mmoles), en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) y el método 2 de HPLC preparativa dando 0,033 g (21 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

10 EJEMPLO 142 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

15 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(3-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato (0,039 g; 0,130 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,030 g; 0,130 mmoles), HATU (0,050 g; 0,130 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,056 ml; 0,324 mmoles) en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) y por el método 2 de HPLC preparativa dando 0,022 g (38 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 449 (M+H).

ESI/APCI(-): 447 (M-H).

20 EJEMPLO 143 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

25 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,109 g; 0,346 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,080 g; 0,346 mmoles), HATU (0,131 g; 0,346 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,149 ml; 0,865 mmoles), en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,0587 g (36 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 465 (M+H).

ESI/APCI(-): 464 (M-H).

EJEMPLO 144 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

30 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(3-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,107 g; 0,433 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432 mmoles) en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,114 g (67 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

35 ESI/APCI(+): 395 (M+H).

ESI/APCI(-): 393 (M-H).

EJEMPLO 145 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2-metoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

40 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(2-metoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,113 g; 0,433 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432 mmoles) en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,078 g (44 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2-metoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

45 ESI/APCI(+): 411 (M+H).

ESI/APCI(-): 410 (M-H).

EJEMPLO 146 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3,5-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

50 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(3,5-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,116 g; 0,433 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432

mmoles), en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) y por el método 2 de HPLC preparativa dando 0,0535 g (30 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,5-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 417 (M+H), (M+Na).

5 ESI/APCI(-): 415 (M-H).

EJEMPLO 147 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(4-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,107 g; 0,433 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432 mmoles), en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,062 g (36 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 395 (M+H).

ESI/APCI(-): 393 (M-H).

15 EJEMPLO 148 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-dimetoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(2,5-dimetoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,126 g; 0,433 mmoles) en metanol (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432 mmoles), en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,069 g (36 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-dimetoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 441 (M+H), 463 (M+Na).

ESI/APCI(-): 439 (M-H).

25 EJEMPLO 149 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,4-dimetoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(3,4-dimetoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,126 g; 0,433 mmoles) en metanol (2 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 2 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432 mmoles) en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,0607 g (32 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,4-dimetoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 441 (M+H).

ESI/APCI(-): 439 (M-H).

35 EJEMPLO 150 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-metoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(3-metoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,113 g; 0,433 mmoles) en metanol (2 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 2 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432 mmoles) en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,016 g (9 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-metoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 411 (M+H).

ESI/APCI(-): 409 (M-H).

45 EJEMPLO 151 - PREPARACIÓN DE 5-(4-terc-butilbencil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(4-terc-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,125 g; 0,433 mmoles) en metanol (2 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432 mmoles) en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano)

dando 0,042 g (22 %) de 5-(4-terc-butilbencil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 437 (M+H)

5 EJEMPLO 152 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-cloro-3-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

10 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(4-cloro-3-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,123 g; 0,433 mmoles) en metanol (2 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 2 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432 mmoles) en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,053 g (28 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-cloro-3-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 433 (M+H).

RMN ¹H (DMSO-*d*6): δ 11,04 (s, 1H), 9,06 (t, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,28-7,26 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,91 (t, 2H)

15 EJEMPLO 153 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,4-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

20 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(3,4-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,130 g; 0,433 mmoles) en metanol (2 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 2 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432 mmoles) en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,063 g (32 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,4-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 449 (M+H).

25 RMN ¹H (DMSO-*d*6): δ 11,04 (s, 1H), 9,05 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,91 (t, 2H)

EJEMPLO 154 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,4-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

30 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(3,4-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,116 g; 0,433 mmoles) en metanol (2 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 2 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432 mmoles) en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,0806 g (45 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,4-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 417 (M+H).

35 ESI/APCI(-): 416 (M-H).

EJEMPLO 155 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

40 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(4-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,115 g; 0,433 mmoles) en metanol (2 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 2 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432 mmoles) en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,0536 g (30 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 415 (M+H).

45 ESI/APCI(-): 414 (M-H)

EJEMPLO 156 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(4-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,108 g; 0,433 mmoles) en metanol (2 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 2 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-

il)etanamina (0,100 g; 0,433 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432 mmoles) en DMF (4 ml).

5 La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano y eluyente 2 a 30 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,0603 g (35 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(4-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 399 (M+H), 416 (M+H₂O).

ESI/APCI(-): 397 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 11,0 (s, 1H); 9,07 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,06 (dd, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,92 (t, 2H).

10 EJEMPLO 157 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

15 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,108 g; 0,432 mmoles) en metanol (6 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 6 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,432 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432 mmoles), en DMF (6 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,045 g (26 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 399 (M+H).

ESI/APCI(-): 397 (M-H).

20 EJEMPLO 158 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

25 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(3-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,108 g; 0,432 mmoles) en metanol (6 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 6 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,432 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432 mmoles) en DMF (6 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,0695 g (40 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 398 (M+H).

ESI/APCI(-): 397 (M-H).

30 EJEMPLO 159 - PREPARACIÓN DE 5-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

35 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-bencil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,1 g; 0,432 mmoles) en metanol (6 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 6 ml); y clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,432 mmoles), HATU (0,164 g; 0,432 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432 mmoles), en DMF (6 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,072 g (44 %) de 5-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 381 (M+H).

ESI/APCI(-): 379 (M-H).

EJEMPLO 160 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobenzoi)isoxazol-3-carboxamida.

40 Se añadió *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida (0,0641 g; 0,154 mmoles) a una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 M, 0,462 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Como la reacción no se completó, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 M, 2 ml), la mezcla de reacción se agitó durante cuatro horas y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 1 a 20 % de metanol en diclorometano) y por el método 45 2 de HPLC preparativa dando 0,013 g (19 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobenzoi)isoxazol-3-carboxamida como un sólido amarillo.

ESI/APCI(+): 430 (M+H).

ESI/APCI(-): 428 (M-H).

EJEMPLO 161 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(hidroxi(fenil)metil)isoxazol-3-carboxamida.

Se agitó una mezcla de 5-(hidroxi(fenil)metil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (0,534 g; 2,16 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 5,4 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora y se diluyó en agua, se extrajo con diclorometano y las aguas acidificadas con HCl 6 N en agua a pH 2 se extrajeron con acetato de etilo, la fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,5 g; 2,16 mmoles), HATU (0,822 g; 2,16 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,932 ml; 5,41 mmoles), en DMF (12 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo, se lavó con disulfato de sodio, carbonato sódico y salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,817 g (95 %) de *N*-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(hidroxi(fenil)metil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 396 (M+H).

EJEMPLO 162 - PREPARACIÓN DE 5-(2,5-difluorobencil)-*N*-(2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida.

Se agitó una mezcla de ácido 5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxílico (0,08 g, 0,334 mmoles), 2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)etanamina (0,080 g; 0,334 mmoles), HATU (0,127 g; 0,334 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,144 ml; 0,836 mmoles) en DMF (3 ml), a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 2 a 60 % de acetato de etilo en heptano) y por el método 2 de HPLC preparativa dando 0,013 g (9 %) de 5-(2,5-difluorobencil)-*N*-(2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 450 (M+H), 472 (M+Na).

EJEMPLO 163 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(6-cloro-5-metil-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida.

Se agitó una mezcla de ácido 5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxílico (0,180 g, 0,752 mmoles), el producto intermedio 142 2-(6-cloro-5-metil-1H-indol-3-il)etanamina (0,157 g; 0,752 mmoles), HATU (0,286 g; 0,753 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,324 ml; 1,88 mmoles) en DMF (5 ml), a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 2 a 60 % de acetato de etilo en heptano y eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) y por el método 2 de HPLC preparativa dando 0,0051 g (2 %) de *N*-(2-(6-cloro-5-metil-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 430 (M+H)

ESI/APCI(-): 428 (M-H).

EJEMPLO 164 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-ciano-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida.

Se disolvió *N*-(2-(5-ciano-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida (0,036 g; 0,069 mmoles) en ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida con tolueno. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,012 g (47 %) de *N*-(2-(5-ciano-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 407 (M+H);429 (M+Na).

ESI/APCI(-): 405 (M-H).

EJEMPLO 165 - Preparación de *N*-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida.

Se agitó una disolución de ácido 5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxílico (0,104 g, 0,435 mmoles), clorhidrato de 2-(5-bromo-1H-indol-3-il)etanamina (0,120 g; 0,435 mmoles), HATU (0,166 g; 0,435 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,201 ml; 1,09 mmoles) en DMF (5 ml), a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,120 g (60 %) de *N*-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 460, 462 (M+H);482,484 (M+Na).

ESI/APCI(-): 460,458 (M-H).

EJEMPLO 166 - PREPARACIÓN DE 5-(2,5-difluorobencil)-*N*-(2-(5-fenil-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida.

Se irradió una mezcla de ácido bencenoborónico (0,023 g; 0,191 mmoles), N-(2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida (0,080 g; 0,174 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,020; 0,017 mmoles) y carbonato sódico (0,037 g; 0,347 mmoles) en DME (3 ml) y agua (1 ml) en el horno microondas a 130 °C durante 20 minutos, la disolución resultante se repartió entre agua y EA, la fase orgánica se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) y por el método 2 de HPLC preparativa dando 0,0048 g (6 %) de 5-(2,5-difluorobencil)-N-(2-(5-fenil-1*H*-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 458 (M+H).

ESI/APCI(-): 456 (M-H).

10 EJEMPLO 167 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-7-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida.

15 Se disolvió N-(2-(5-cloro-7-fluoro-2-(trietilsilil)-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida (0,050 g; 0,092 mmoles) en ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución se concentró a presión reducida y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,005 g (12 %) de N-(2-(5-cloro-7-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 434 (M+H).

ESI/APCI(-): 432 (M-H).

EJEMPLO 168 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

20 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,075 g; 0,346 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml); clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,080 g; 0,346 mmoles), HATU (0,131 g; 0,346 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,149 ml; 0,865 mmoles), en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) y el método 2 de HPLC preparativa dando 0,034 g (24 %) de N-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

25 ESI/APCI(+): 367 (M+H).

ESI/APCI(-): 365 (M-H).

EJEMPLO 169 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

30 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato (0,075 g; 0,346 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml); clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,080 g; 0,346 mmoles), HATU (0,131 g; 0,346 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,149 ml; 0,865 mmoles), en DMF (4 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) y el método 2 de HPLC preparativa dando 0,017 g (12 %) de N-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

35 ESI/APCI(+): 403 (M+H).

ESI/APCI(-): 401 (M-H).

EJEMPLO 170 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

40 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,075 g; 0,238 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml); clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,055 g; 0,238 mmoles), HATU (0,090 g; 0,238 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,102 ml; 0,594 mmoles), en DMF (3 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,042 (39 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

45 ESI/APCI(+): 462 (M+H).

EJEMPLO 171 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

50 Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,085 g; 0,254 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml); clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,065 g; 0,281 mmoles), HATU (0,107 g; 0,281 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,094 ml;

0,703 mmoles), en DMF (3 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) y por el método 2 de HPLC preparativa dando 0,034 g (26 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 467 (M+H).

5 ESI/APCI(-): 466 (M-H).

EJEMPLO 172 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,111 g; 0,346 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml); clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,080 g; 0,346 mmoles), HATU (0,131 g; 0,346 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,149 ml; 0,865 mmoles), en DMF (3 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) y por el método 2 de HPLC preparativa dando 0,0113 g (7 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 467 (M+H).

15 ESI/APCI(-): 466 (M-H).

EJEMPLO 173 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó según el Método F con 5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,099 g; 0,311 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml); clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,080 g; 0,346 mmoles), HATU (0,131 g; 0,346 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,149 ml; 0,865 mmoles), en DMF (3 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) y por el método 2 de HPLC preparativa dando 0,022 (14 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 467 (M+H).

25 ESI/APCI(-): 466 (M-H).

EJEMPLO 174 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,3,4-trifluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó según el Método F a partir de 5-(2,3,4-trifluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,089 g; 0,311 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml); clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,080 g; 0,346 mmoles), HATU (0,131 g; 0,346 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,149 ml; 0,865 mmoles), en DMF (3 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) y por el método 2 de HPLC preparativa dando 0,013 (9 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,3,4-trifluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 435 (M+H).

35 ESI/APCI(-): 432 (M-H).

EJEMPLO 175 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,4,6-trifluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Este compuesto se preparó según el Método F a partir de 5-(2,4,6-trifluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (0,100 g; 0,350 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml); clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,090 g; 0,389 mmoles), HATU (0,148 g; 0,389 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,167 ml; 0,973 mmoles), en DMF (3 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) y por el método 2 de HPLC preparativa dando 0,020 (12 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,4,6-trifluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 435 (M+H).

45 EJEMPLO 176 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-((2,5-difluorofenil)difluorometil)isoxazol-3-carboxamida.

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,045 ml; 0,267 mmoles) a una disolución de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobenzoi)isoxazol-3-carboxamida (0,140 g; 0,324 mmoles) en diclorometano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó en diclorometano y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó

por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) y por el método 2 de HPLC preparativa dando 0,0071 g (7 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-((2,5-difluorofenil)difluorometil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 452 (M+H).

5 ESI/APCI(-): 451 (M-H).

EJEMPLO 177 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-((2,5-difluorofenil)(hidroxi)metil)isoxazol-3-carboxamida.

10 Se añadió borohidruro de sodio (0,02 g; 0,530 mmoles) a una disolución de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobenzoil)isoxazol-3-carboxamida (0,167 g; 0,388 mmoles) en metanol (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas: como la reacción no evolucionó más, se añadió algo de borohidruro de sodio fresco (0,02 g; 0,530 mmoles) a la reacción y la mezcla resultante se dejó con agitación durante la noche. La mezcla se diluyó en una disolución de hidrogenocarbonato de sodio saturado en agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,074 g (61 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-((2,5-difluorofenil)(hidroxi)metil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

15

ESI/APCI(+): 432 (M+H).

EJEMPLO 178 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-pirrol-2-il)etil)-5-(2,5-difluorobenzoil)isoxazol-3-carboxamida.

20 Se añadió una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (1 ml; 1 mmol) a una disolución de N-(2-(5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrol-2-il)etil)-5-(2,5-difluorobenzoil)isoxazol-3-carboxamida (0,105 g, 0,198 mmoles) en THF (5 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano, y la disolución orgánica se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 0 a 40 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,019 g (22 %) de N-(2-(5-cloro-1H-pirrol-2-il)etil)-5-(2,5-difluorobenzoil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

25

ESI/APCI(+): 431 (M+H); ESI/APCI(-): 429 (M-H). RMN ¹H (d6-DMSO) δ 11,6 (s, 1H); 9,1 (t, 1H); 8,16 (d, 1H); 8,09 (d, 1H); 7,7 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,57 (s, 1H); 7,55 (dt, 1H), 7,40 (br s, 1H), 3,53 (q, 2H); 2,95 (t, 2H).

EJEMPLO 179 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-pirrol-2-il)etil)-5-(2,5-difluorobenzil)isoxazol-3-carboxamida.

30 Se agitó la mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-pirrol-2-il)etil-3-(2,5-difluorobenzil)piridin-3-il)etanamina (0,070 g; 0,301 mmoles), ácido 5-(2,5-difluorobenzil)isoxazol-3-carboxílico (0,073 g; 0,304 mmoles), HATU (hexafluorofosfato de N,N,N',N'-Tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio) (0,116 g; 0,304 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,132 ml; 0,754 mmoles) en DMF (3 ml) durante 72 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 0 a 35 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,051 g (40 %) de N-(2-(5-cloro-1H-pirrol-2-il)etil)-4-(3-fluorobenzil)benzamida como un sólido blanco.

35

ESI/APCI(+): 417 (M+H); 439 (M+Na).

ESI/APCI(-): 415 (M-H).

40 EJEMPLO 180 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-((2,5-difluorofenil)fluorometil)isoxazol-3-carboxamida.

45 Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,033 ml; 0,197 mmoles) a una disolución de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-((2,5-difluorofenil)(hidroxi)metil)isoxazol-3-carboxamida (0,074 g; 0,171 mmoles) en diclorometano (5 ml) a -78 °C, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se enfrió a 0 °C y se extinguió con agua. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) y por el método 2 de HPLC preparativa dando 0,005 g (7 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-((2,5-difluorofenil)fluorometil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

50 ESI/APCI(+): 434 (M+H).

ESI/APCI(-): 433 (M-H).

EJEMPLO 181 - PREPARACIÓN DE 1-(3-bencilimidazolidin-1-il)-3-(5-cloro-1H-indol-3-il)propan-1-ona.

Se disolvió el 3-bencilimidazolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,122 g; 0,465 mmoles) en una mezcla de ácido trifluoroacético (4 ml) y diclorometano (6 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se añadió a una mezcla de ácido 3-(5-cloro-1H-indol-3-il)propanoico (0,080 g; 0,358 mmoles), HATU (0,150 g; 0,393 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,152 ml; 0,894 mmoles) en diclorometano (5 ml) y DMF (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se disolvió en acetato de etilo, se lavó con hidrogenosulfato de sodio, carbonato sódico, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (0 a 10 % de MeOH en diclorometano) y por el método 4 de HPLC preparativa dando 0,0097 g (7 %) de 1-(3-bencilimidazolidin-1-il)-3-(5-cloro-1H-indol-3-il)propan-1-ona como un sólido.

5 ESI/APCI(+): 368 (M+H).

ESI/APCI(-): 366 (M-H).

EJEMPLO 182 - PREPARACIÓN DE (4-(5-cloro-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-il)metanona.

15 Se agitó la mezcla de clorhidrato de 5-cloro-3-(piperidin-4-il)-1H-indol (0,070 g; 0,258 mmoles), ácido 5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxílico (0,062 g; 0,258 mmoles), HATU (hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio) (0,098 g; 0,258 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,113 ml; 0,634 mmoles) en DMF (3 ml) durante 72 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 0 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,0428 g (36 %) de (4-(5-cloro-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-il)metanona como un sólido blanco.

20 ESI/APCI(+): 456 (M+H); 478 (M+Na).

ESI/APCI(-): 454 (M-H).

EJEMPLO 183 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)oxazol-5-carboxamida.

25 Se agitó una mezcla de oxazol-5-carboxilato de etilo (0,167 g; 1,19 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) e hidróxido sódico en agua (2 M, 2,7 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora y se diluyó en agua, se extrajo con diclorometano y las aguas acidificadas con HCl 6 N en agua a pH 2 se extrajeron con acetato de etilo, la fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,25 g; 1,08 mmoles), HATU (0,411 g; 1,08 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,466 ml; 2,70 mmoles), en DMF (6 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo, se lavó con disulfato de sodio, carbonato sódico y salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,182 g (32 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)oxazol-5-carboxamida como un sólido amarillo.

30 ESI/APCI(+): 290 (M+H), (M+Na).

ESI/APCI(-): 288 (M-H).

EJEMPLO 184 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-feniloxazol-5-carboxamida.

40 Se añadió agua (5 ml) a una pre-mezcla con agitación del producto intermedio 173 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)oxazol-5-carboxamida (0,107 g; 0,369 mmoles), yoduro de fenilo (0,050 ml; 0,443 mmoles), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (0,015 g; 0,019 mmoles), carbonato de plata (0,204 g; 0,738 mmoles) y trifenilfosfina (0,010 g; 0,037 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 24 horas y después de enfriarse la mezcla se repartió entre salmuera y diclorometano. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,025 (19 %) del compuesto del título como un sólido amarillo.

45 ESI/APCI(+): 366 (M+H), (M+Na).

ESI/APCI(-): 364 (M-H).

EJEMPLO 185 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-metil-2-fenilfurano-3-carboxamida.

50 Se añadió trietilamina (0,128 ml; 0,886 mmoles) a una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,082 g; 0,354 mmoles) y cloruro de 5-metil-2-fenilfuran-3-carbonilo (0,082 g; 0,372 mmoles) en diclorometano (7 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía

ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando 0,116 g (86 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-metil-2-fenilfurano-3-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 379 (M+H).

EJEMPLO 186 - PREPARACIÓN DE N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-fenilisoxazol-3-carboxamida.

5 Se agitó una mezcla de 4-fenilisoxazol-3-carboxilato de etilo (0,030 g; 0,130 mmoles) en THF (1 ml) e hidróxido
sódico en agua (2 M, 1 ml) a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Entonces, la mezcla de reacción se diluyó
con agua y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se acidificó con HCl 6 N hasta que pH 2
y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión
10 reducida. El residuo en bruto se añadió a una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,030 g;
0,130 mmoles), HATU (0,50 g; 0,130 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,055 ml; 0,324 mmoles), en DMF (2 ml), y
se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó
con hidrogenosulfato de sodio, carbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y
se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente
15 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) y entonces por el método 2 de HPLC preparativa dando 0,0136 g (30 %)
del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 366 (M+H).

ESI/APCI(-): 365 (M-H).

EJEMPLO 187 - PREPARACIÓN DE 5-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isotiazol-3-carboxamida.

20 Se prepara la 5-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isotiazol-3-carboxamida siguiendo el Método A a partir de
clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina, ácido 5-bencilisotiazol-3-carboxílico (que puede prepararse
mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia), HATU y *N,N*-diisopropiletilamina en DMF.

EJEMPLO 188 - PREPARACIÓN DE 5-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1,2,4-tiadiazol-3-carboxamida.

25 Se prepara la 5-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1,2,4-tiadiazol-3-carboxamida siguiendo el Método A a partir de
clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina, ácido 5-bencil-1,2,4-tiadiazol-3-carboxílico (que puede prepararse
mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia), HATU y *N,N*-diisopropiletilamina en DMF.

EJEMPLO 189 - PREPARACIÓN DE (4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-il)metanona.

30 Se agitó la mezcla de clorhidrato de 3-(piperidin-4-il)-1H-indol (0,060 g; 0,253 mmoles), ácido 5-(2,5-
difluorobencil)isoxazol-3-carboxílico (0,061 g; 0,253 mmoles), HATU (hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-
azabenzotriazol-1-il)uronio) (0,096 g; 0,253 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,110 ml; 0,634 mmoles) en DMF (3
ml) durante 72 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en
diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó
por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 0 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) dando
0,069 g (65 %) de (4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-il)metanona como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 422 (M+H); 444 (M+Na).

35 ESI/APCI(-): 420 (M-H).

EJEMPLO 190 - PREPARACIÓN DE N-(2-(1H-indazol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida

40 Se agitó una mezcla de clorhidrato de 2-(1H-indazol-3-il)etanamina (0,040 g; 0,202 mmoles), ácido 5-(2,5-
difluorobencil)isoxazol-3-carboxílico (0,053 g; 0,223 mmoles) *N,N*-diisopropiletilamina (0,87 ml; 0,506 mmoles) y
HATU (0,84 g; 0,223 mmoles) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se
diluyó con acetato de etilo y se lavó con hidrogenosulfato de sodio, carbonato sódico y salmuera. La fase orgánica
se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice
(eluyente 1 a 10 % de metanol en diclorometano) y por el método 4 de HPLC preparativa dando 0,007 g (9 %) del
compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 383 (M+H).

45 EJEMPLO 191 - PREPARACIÓN de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(furan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida.

50 Este compuesto se obtuvo siguiendo el Método B a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,100
g, 0,432 mmoles), cloruro de 5-(furan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonilo (0,096 g; 0,454 mmoles) y trietilamina
(0,156 ml; 1,08 mmoles) en diclorometano (2,87 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con
5 % de acetato de etilo en diclorometano dio 0,121 g (98 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(furan-2-il)-1-metil-
1H-pirazol-3-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 369 (M+H).

EJEMPLO 192 - PREPARACIÓN de N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-p-toliltiazol-5-carboxamida.

5 Este compuesto se preparó siguiendo el Método A a partir de 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etanamina (0,030 g; 0,168 mmoles), ácido 4-metil-2-p-toliltiazol-5-carboxílico (0,043 g; 0,185 mmoles), HATU (0,070 g; 0,185 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,78 ml; 0,420 mmoles) en DMF (5 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 1 a 5 % de acetato de etilo en diclorometano dio 0,018 g (27 %) de N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-p-toliltiazol-5-carboxamida como un sólido.

ESI/APCI(+): 394 (M+H).

EJEMPLO 193 - PREPARACIÓN de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(etoximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida.

10 Este compuesto se preparó siguiendo el Método A a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,073 g; 0,311 mmoles), ácido 5-(etoximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxílico (0,054 g; 0,311 mmoles), HATU (0,130 g; 0,343 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (1,36 ml; 0,779 mmoles) en DMF (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano dio 0,070 g (64 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(etoximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida como un sólido.

15 ESI/APCI(+): 350 (M+H).

ESI/APCI(-): 348 (M-H).

PARTE B

Ejemplo 194 - Construcción de una línea celular que expresa en exceso el gen TAU

20 Se construyó una plásmido de expresión de TAU subclonando el ADNc de TAU-P301L humano (que codifican TAU con prolina 301 sustituida con un resto de leucina) en el vector de expresión de mamífero pcDNA3.1 produciendo el plásmido pcDNA3.1-TAU P301L. Se transfectoron los plásmidos pcDNA3.1 y pcDNA3.1-TAU P301L con células de neuroblastoma humanas (BM17; ATCC No. CRL-2267) y se seleccionaron líneas clónicas independientes con los plásmidos establemente integrados en el genoma. Éstos produjeron líneas celulares llamadas M17-3.1 y M17-TAU(P301L) (transfectadas con pcDNA3.1 y pcDNA3.1-TAU P301L, respectivamente). La expresión de los genes P301 L de TAU en las líneas celulares se confirmó por análisis Western.

Ejemplo 195 - Uso de células que expresan TAU como modelo de degradación neuronal

30 Se encontró que la expresión de TAU P301L en células M17-TAU(P301L) confería elevada toxicidad con respecto a las células de control que expresan TAU no mutante (M17-TAUwt). En células degeneradas o muertas, la lactato deshidrogenasa (LDH) se fuga de las células en el entorno extracelular debido a una pérdida de integridad de la membrana plasmática. Este principio se usó para determinar la citotoxicidad cuantificando el nivel de LDH fugado en el medio de crecimiento.

35 El método detallado para determinar la citotoxicidad de TAU fue del siguiente modo: A partir de precultivos apropiados de células M17-3.1 y M17-TAU(P301L) se sembraron 2500 células/cm² en suero Optimem Reduced sin rojo de fenol (Gibco, Cat. 31985-047) complementado con 1 % de suero de ternero fetal, piruvato de sodio 1 mM, 1 x aminoácidos no esenciales, 500 µg/ml de G418 0,5 x antibiótico/antimicótico. Después de 3 h de incubación a 37 °C/5 % de CO₂ se añadió 1 volumen de suero Optimem Reduced (mismo que se ha descrito anteriormente; excepto sin suero de ternero fetal) complementado con ácido retinoico 2,5 µM (AR). Las células se incubaron además durante 7 días. Posteriormente, se determinó la actividad de LDH usando el ensayo de citotoxicidad no radiactivo Cytotox 96 de Promega (Cat. G1780) según las instrucciones del proveedor. La Figura 1 muestra que de 40 las células M17-TAU P301L, pero no de las células M17-3.1, presentan un nivel relativamente alto de LDH fugado en el medio, demostrando la toxicidad específicamente provocada por TAU P301.

Ejemplo 196 - Uso de las células que expresan TAU probando compuestos a modo de ejemplo de la presente invención

45 La línea celular M17-TAU P301L hizo posible evaluar la capacidad de compuestos novedosos para contrarrestar la citotoxicidad de TAU. Se encontró que inhibidores activos de la citotoxicidad de TAU inhibían la fuga de LDH de células M17-TAU P301L tratadas como se describe en el Ejemplo 195. La eficacia (potencia) de los compuestos se determinó probando compuestos a diferentes concentraciones que oscilaban de concentración no eficaz (así a una concentración relativamente baja) a eficaz para su capacidad para reducir la actividad de LDH de células M17-TAU P301 L incubadas con ácido retinoico. Estas mediciones se usaron para calcular los valores de CE₅₀ de la Tabla 2.

Ejemplo 197 - Inhibición *in vivo* de la fosforilación de TAU patológica

50 Se trataron ratones transgénicos R406W para TAU humana (Zhang et al, J. of Neuroscience 24(19):4657-4667, 2004) una vez al día por vía subcutánea durante 4 semanas con el compuesto D5 (véase la Tabla 1) disuelto en

aceite de araquidina a una dosis de 35 mg/kg. Se incluyeron correspondientemente transgénicos tratados con vehículo como controles. Al final del periodo de tratamiento los ratones se sacrificaron y se recogió estereotácticamente el tronco encefálico. Se prepararon fracciones de proteína soluble (Terwel et al, J Biol Chem 280(5):3963-73, 2005) del tronco encefálico y se sometieron a análisis Western usando anticuerpos dirigidos contra TAU y varias fosfo-isofomas diferentes de la misma.

Los análisis cuantitativos de las transferencias Western revelaron que los niveles de TAU totales no estuvieron estadísticamente significativamente afectados en animales tratados (Fig. 3 A), que indica que el tratamiento no afecta los niveles globales de TAU. Sin embargo, en animales tratados se detectó una reducción robusta y estadísticamente significativa para la TAU fosforilada en serina 202 y tirosina 205 (Fig. 3 B) o en el resto de tirosina 231 (Fig. 3 C). Estos fosfo-epítopes son patológicamente relevantes para enfermedad, ya que en los pacientes con enfermedad de Alzheimer TAU está hiperfosforilada y la hiperfosforilación en estos sitios participa en la agregación y toxicidad de TAU (Bertrand et al, Neuroscience 168(2):323-34, 2010; Luna-Muños et al, J Alzheimers Dis. 12(4):365-75, 2007, Augustinack et al, Acta Neuropathol. 103(1):26-35, 2002). La fosforilación del resto de tirosina 181 no estuvo afectada (Fig. 3 D).

Conjuntamente, estos datos revelaron que el tratamiento de ratones transgénicos para TAU con el compuesto D5 modula la enfermedad de especies relevantes de TAU *in vivo*. Estos efectos sobre TAU son altamente específicos e implican fosfo-especies específicas de TAU. La expresión global de TAU no se reduce por el tratamiento. Por lo tanto, la actividad de TAU global en la célula sigue completamente intacta por el tratamiento de D5 y excluye la posibilidad de toxicidad no deseada o efectos secundarios en pacientes tratados debido a la reducción de la funcionalidad de TAU.

Ejemplo 198 - Inhibición *in vivo* de las patologías instigadas por tau

Se tratan crónicamente ratones transgénicos R406W para TAU humana (J. de Neuroscience 24(19): 4657-4667, 2004) de entre 2 semanas y 12 meses con tanto un compuesto a modo de ejemplo de la presente invención como vehículo solo. Los ratones tratados con compuesto poseen una esperanza de vida promedio más larga y muestran una aparición o progresión retardada de la debilidad motora en comparación con los controles de vehículo. Además, los ratones tratados con compuesto tienen capacidades de aprendizaje y memoria mejoradas cuando realizan la prueba del laberinto de agua de Morris.

Al final del periodo de tratamiento, se sacrifican los ratones y se usan los cerebros correspondientes para análisis bioquímico e inmunohistoquímico. Los cerebros de ratones tratados con compuesto son más pesados que los cerebros del grupo de control. En ratones tratados con compuesto, el análisis Western muestra que la fosforilación de TAU se reduce, sugiriendo formación reducida especies de TAU patológicas. También se encuentra una acumulación reducida de TAU en la fracción insoluble de extractos de cerebro total y/o el líquido cefalorraquídeo (LCR) de ratones tratados con compuesto. El análisis inmunohistoquímico mostró que los ratones tratados con compuesto tienen acumulación reducida de agregados de TAU filamentosos en neuronas de la corteza cerebral, hipocampo, cerebelo y médula espinal.

Ejemplo 199 - Construcción de una línea celular que expresa en exceso α -sinucleína

Se construyó un plásmido de expresión de α -sinucleína subclonando el fragmento *Ncoll/XhoI* de 212T-SYN(WT) (Griffioen et al., Biochem Biophys Acta (2006) 1762(3):312-318) que contiene el ADNc de α -sinucleína no mutante humana correspondientemente en un vector de expresión de mamífero estándar pcDNA3.1 que produce el plásmido pcDNA3.1-SYNwt. Se transfirieron el plásmido pcDNA3.1 y pcDNA3.1-SYNwt con células de neuroblastoma humano (ATCC No. CRL-2267) y se seleccionaron líneas clónicas independientes con los plásmidos establemente integrados en el genoma. Éstos produjeron líneas celulares llamadas M17 (transfectada con pcDNA3.1) y M17-SYNwt (transfectada con pcDNA3.1-SYNwt). La expresión en exceso de α -sinucleína en líneas celulares M17-SYNwt se confirmó por análisis Western.

Ejemplo 200 - Uso de células que expresan α -sinucleína como modelo para degradación neuronal

Debido a los altos niveles de α -sinucleína, las células M17-SYNwt son exquisitamente sensibles a paraquat, un factor de riesgo muy conocido de degeneración neuronal dependiente de sinucleína. En células degeneradas o muertas, la lactato deshidrogenasa (LDH) se fuga de las células en el entorno extracelular debido a una pérdida de integridad de la membrana plasmática. Este principio se usó para determinar la citotoxicidad cuantificando el nivel de LDH fugado en el medio de crecimiento.

El método detallado para determinar la citotoxicidad de α -sinucleína fue del siguiente modo: A partir de precultivos apropiados de células M17 y M17-SYN se sembraron 50000 células/cm² en suero Optimem Reduced sin rojo de fenol (Gibco, Cat. 31985-047) complementado con 5% de suero de ternero fetal, piruvato de sodio 1 mM, 1 x aminoácidos no esenciales, 500 μ g/ml de G418 0,5 x antibiótico/antimicótico. Después de 3 h de incubación a 37 °C/5 % de CO₂ se añadió paraquat a las células (concentración final de 32 mM), junto con el compuesto de prueba y las células se incubaron además durante 40 horas. Posteriormente, se determinó la actividad de LDH usando el ensayo de citotoxicidad no radiactivo Cytotox 96 de Promega (Cat. G1780) según las instrucciones del proveedor.

La Figura 2 muestra que el tratamiento de células M17-SYNwt, pero no de células M17 con paraquat, condujo a un nivel relativamente alto de LDH fugado en el medio, demostrando que la α -sinucleína media en la degeneración celular o muerte celular en respuesta a paraquat.

Ejemplo 201 - Uso de las células que expresan α -sinucleína en compuestos de selección

5 Estas células de neuroblastoma que expresan α -sinucleína hacen posible evaluar la capacidad de compuestos novedosos para contrarrestar la citotoxicidad de α -sinucleína. Se encontró que inhibidores activos de la citotoxicidad de α -sinucleína provocan una disminución de la fuga de LDH en células M17-SYNwt tratadas con paraquat. Como este método monitoriza el LDH fugado de células degeneradas o muertas, solo compuestos no tóxicos se identificarán como inhibidores activos de la citotoxicidad mediada por α -sinucleína. La falta de toxicidad es una
 10 característica importante para los compuestos que van a usarse como medicamento para pacientes en necesidad. Se considera que un compuesto es activo en esta prueba cuando inhibe la citotoxicidad de α -sinucleína más del 25 % con respecto a células M17-SYNwt no tratadas a una concentración de 20 μ g/ml o más baja. En los experimentos, el grupo de control consiste en células M17-SYNwt tratadas con DMSO, el grupo de paraquat no tratado consiste en células M17-SYNwt tratadas con paraquat y DMSO, y el grupo de paraquat tratado consiste en
 15 células M17-SYNwt que van a tratarse con paraquat y el compuesto de prueba disuelto en DMSO.

Con el fin de determinar la CE_{50} , se prueban compuestos a diferentes concentraciones que oscilan de concentración no eficaz (así a una concentración relativamente baja) a una eficaz (relativamente alta) de compuesto de prueba. Estos datos también se usan para el cálculo del porcentaje de inhibición (% de I). El porcentaje de inhibición se calcula como la inhibición de la toxicidad de sinucleína por el compuesto en células de paraquat tratadas, con
 20 respecto a la citotoxicidad de sinucleína en células de paraquat no tratadas. Esto se corresponde con la siguiente ecuación:

$$\frac{(\text{Liberación de LDH de células de paraquat tratadas a concentración no eficaz del compuesto de prueba}) - (\text{Liberación de LDH de células de paraquat tratadas a la concentración más eficaz del compuesto de prueba})}{(\text{Liberación de LDH de células de paraquat no tratadas}) - (\text{Células de control de liberación de LDH})} * 100 \%$$

Ejemplo 202 - Inhibición de la toxicidad mediada por sinucleína

Los compuestos se criban para actividad usando el ensayo de citotoxicidad de α -sinucleína como se ha descrito anteriormente. Se llevan a cabo respuestas a dosis en todos los compuestos que se encuentra que son activos (curvas de 10 puntos por duplicado). Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos desvelados en la presente invención varían con el cambio estructural, los compuestos activos poseen más particularmente CE_{50} en un
 30 ensayo basado en células de citotoxicidad de sinucleína en un intervalo de aproximadamente 0,0001 a 10 μ M.

Ejemplo 203 - Inhibición *in vivo* de la pérdida instigada mediada por sinucleína de neuronas de la sustancia negra

Con el fin de modelar la pérdida neuronal en la región de la sustancia negra del cerebro, se tratan ratones con paraquat (intraperitoneal) a una dosis no superior a 8 mg/kg/día durante un periodo continuo de 15-100 días. Estos ratones también se co-tratan crónicamente durante ese periodo con un compuesto de la Tabla 1 administrado a una
 35 dosis no superior a 20 mg/kg de peso corporal/día, o por vehículo solo (sin compuesto activo). El tratamiento de ratones por medio de vehículo o un compuesto de la invención empieza 2 días antes de la administración de paraquat.

Al final del periodo de tratamiento, se sacrifican los ratones y se usan los cerebros correspondientes para el análisis inmunohistoquímico. La región del cerebro de la sustancia negra tiene un porcentaje relativamente alto de células con altos niveles de tirosina hidroxilasa. Usando anticuerpos producidos contra tirosina hidroxilasa (anti-tirosina hidroxilasa), se detectan neuronas que contienen tirosina hidroxilasa en los cerebros. El análisis cuantitativo y comparativo de las áreas de sustancia negra teñidas positivas para tirosina hidroxilasa revela un área positiva para TH significativamente mayor en ratones tratados con compuesto frente a ratones tratados con vehículo.
 40

Ejemplo 204 - Inhibición *in vivo* de la pérdida instigada por 6-hidroxidopamina 6-OHDA de neuronas de la sustancia negra

Se obtienen lesiones unilaterales de la sustancia negra por inyecciones estriatales estereotácticas de 6-hidroxidopamina en cerebros de ratas vivas como se describe por Vercammen et al. en Molecular Therapy, 14(5) 716-723 (2006). Estas ratas también se co-tratan crónicamente con un compuesto de la Tabla 1 y a la misma dosis que se ha mencionado en el Ejemplo 203 o por vehículo solo (sin compuesto activo). El tratamiento diario del
 50 compuesto o vehículo empieza preferentemente 1 o 2 días antes de la administración de 6-OHDA y dura entre 7 y 30 días después de la inyección 6-OHDA.

Al final del periodo de tratamiento, se sacrifican las ratas y se usan los cerebros correspondientes para el análisis inmunohistoquímico. La región del cerebro de la sustancia negra tiene un porcentaje relativamente alto de células con altos niveles de tirosina hidroxilasa. Usando anticuerpos producidos contra tirosina hidroxilasa (anti-tirosina hidroxilasa), se detectan neuronas que contienen tirosina hidroxilasa en los cerebros. Los volúmenes de lesión de
 55

sustancia negra y/o los números de células positivas para tirosina hidroxilasa se cuantifican como se describe en Vercaemmen et al. (citado arriba). Este análisis revela que:

- los volúmenes de lesión de sustancia negra son significativamente reducidos en ratas tratadas con un compuesto según la presente invención, en comparación con ratas tratadas con vehículo, así que indican que el compuesto es capaz de inhibir la degeneración provocada por 6-OHDA de células de sustancia negra *in vivo*; y
- los números de células positivas para tirosina hidroxilasa son más altos en ratas tratadas con un compuesto según la presente invención en comparación con ratas tratadas con vehículo, proporcionando así la confirmación de que el compuesto es capaz de inhibir la degeneración provocada por 6-OHDA de células de sustancia negra *in vivo*.

Ejemplo 205 - Inhibición *in vitro* de agregación de α -sinucleína

Las α -sinucleinopatías se caracterizan por la agregación de α -sinucleína en neuronas. La agregación de α -sinucleína purificada se realiza esencialmente como se describe por Gerard et al. FASEB. 20(3):524-6 (2006). Se incubaron 20-100 μ g de α -sinucleína purificada (Sigma; S7820) a una concentración de aproximadamente 2,5 μ g/ml en presencia de espermina (250 μ M) o paraquat (32 mM) o 6-hidroxidopamina (400 μ M) o vehículo en una placa de 384 pocillos. Espermina, paraquat y 6-hidroxidopamina promueven el proceso de agregación de α -sinucleína. La agregación cinética se determina midiendo la turbidez a 340 nm, cada 1-15 minutos durante al menos una hora. Los mismos compuestos, o vehículo solo, se añaden a las diferentes mezclas de α -sinucleína descritas anteriormente. Este análisis revela que, cuando un compuesto está presente, la turbidez medida es más baja en comparación con las reacciones que contienen vehículo solo. Este hallazgo muestra que el compuesto es capaz de inhibir la agregación de α -sinucleína.

Compuestos a modo de ejemplo de la presente invención se muestran en la Tabla 2, con su nombre químico y su valor de CE₅₀ (expresado en nM) como se determina a partir del Ejemplo 196 en el experimento de toxicidad inducida por Tau.

Tabla 2

Código de compuesto	Nombre químico	CE50 (ensayo de TAU) en nM
D1	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida	2
D2	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-ciclopentilisoxazol-3-carboxamida	3
D3	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-cianobencil)isoxazol-3-carboxamida	6
D4	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-cianobencil)isoxazol-3-carboxamida	9
D5	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida	12
D6	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-ciclopropilisoxazol-3-carboxamida	13
D7	5-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida	15
D8	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida	16
D9	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)bencil)isoxazol-3-carboxamida	16
D10	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida	17
D11	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(furan-2-il)isoxazol-3-carboxamida	17
D12	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-metilbencil)isoxazol-3-carboxamida	17
D13	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-ciclohexilisoxazol-3-carboxamida	18

ES 2 627 957 T3

Código de compuesto	Nombre químico	CE50 (ensayo de TAU) en nM
D14	5-(3-fluorobencil)-N-(2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida	19
D15	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-metil-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	21
D16	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(tiofen-2-il)isoxazol-3-carboxamida	21
D17	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(furan-2-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida	22
D19	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(furan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida	23
D20	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-metilbencil)isoxazol-3-carboxamida	23
D21	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2-fluoro-3-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida	25
D22	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(furan-3-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida	28
D23	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida	30
D24	N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-p-toliltiazol-5-carboxamida	34
D25	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(tiofen-3-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida	35
D26	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida	38
D27	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(tiofen-2-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida	38
D28	N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida	41
D29	terc-butilo 3-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etilcarbamoil)isoxazol-5-ilcarbamato	42
D30	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-(trifluorometil)bencil)isoxazol-3-carboxamida	42
D31	N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida	44
D32	N-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-p-toliltiazol-5-carboxamida	50
D33	N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-5-carboxamida	56
D34	N-((5-cloro-1H-indol-3-il)metil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida	59
D35	N-(3-(5-cloro-1H-indol-3-il)propil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida	60
D36	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-fenilisoxazol-3-carboxamida	61
D37	N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-p-toliltiazol-5-carboxamida	61
D38	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)isoxazol-3-carboxamida	80

ES 2 627 957 T3

Código de compuesto	Nombre químico	CE50 (ensayo de TAU) en nM
D39	N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-(fenetilamino)tiazol-5-carboxamida	87
D40	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(4-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	91
D41	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(piridin-4-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida	91
D42	5-((1H-pirazol-1-il)metil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida	92
D43	5-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida	94
D44	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	108
D45	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-p-toliltiazol-5-carboxamida	113
D46	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-feniltiazol-5-carboxamida	123
D47	N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida	132
D48	1-(4-etilfenil)-N-(2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	138
D49	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-carboxamida	140
D50	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida	151
D51	N-(2-(5-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida	157
D52	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida	158
D53	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-feniloxazol-2-carboxamida	171
D54	1-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	173
D55	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida	189
D56	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-clorofenil)isoxazol-3-carboxamida	190
D57	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-p-tolilisoxazol-3-carboxamida	195
D58	(R)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-ciclohexil-4,5-dihidrooxazol-2-carboxamida	202
D59	(S)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-ciclohexil-4,5-dihidrooxazol-2-carboxamida	211
D60	5-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida	213
D61	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida	227
D62	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-metil-2-feniloxazol-4-carboxamida	237
D63	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-fenilpirrolidin-1-carboxamida	304

ES 2 627 957 T3

Código de compuesto	Nombre químico	CE50 (ensayo de TAU) en nM
D64	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxamida	313
D65	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	321
D66	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-((etilamino)metil)isoxazol-3-carboxamida	327
D67	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-feniltiazol-4-carboxamida	333
D68	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)furano-3-carboxamida	337
D69	3-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)imidazolidina-1-carboxamida	357
D70	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	408
D71	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(4-isopropilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	413
D72	N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-1-ciclopropil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida	453
D73	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-metil-2-(pirazin-2-il)tiazol-5-carboxamida	515
D74	5-(3-fluorobencil)-N-(2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida	534
D75	3-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)pirrolidin-1-carboxamida	534
D76	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-ciclohexil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	571
D77	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-ciclohexil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida	595
D78	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	691
D79	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	857
D80	(S)-4-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-carboxamida	915
D81	(R)-4-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4,5-dihidrooxazol-2-carboxamida	917
D82	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	939
D83	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-carboxamida	979
D109	N-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxamida	3112
D110	N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(p-tolilamino)tiazol-4-carboxamida	274
D111	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxamida	582
D112	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-metiloxazol-5-carboxamida	1254

ES 2 627 957 T3

Código de compuesto	Nombre químico	CE50 (ensayo de TAU) en nM
D114	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-metilisoxazol-3-carboxamida	30
D115	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-metil-5-fenilisoxazol-4-carboxamida	269
D116	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2,5-dimetiloxazol-4-carboxamida	306
D117	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-fenil-1H-pirazol-5-carboxamida	979
D118	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida	332
D119	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	1026
D120	1-bencil-3-terc-butil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida	868
D121	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxamida	105
D123	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(etoximetil)isoxazol-3-carboxamida	19
D124	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(dimetilamino)isoxazol-3-carboxamida	5291
D125	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-((dietilamino)metil)isoxazol-3-carboxamida	347
D126	1-(3-bencilimidazolidin-1-il)-3-(5-cloro-1H-indol-3-il)propan-1-ona	357
D127	N-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida	436
D128	N-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida	105
D129	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,4-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida	8
D130	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,3-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida	20
D131	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida	13
D132	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-carboxamida	57
D133	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-p-tolilpirrolidin-3-carboxamida	46
D134	1-(4-acetilfenil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	86
D135	5-(2,5-difluorobencil)-N-(2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida	144
D136	N-(2-(6-cloro-5-metil-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida	741
D137	N-(2-(5-ciano-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida	32
D138	(4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-il)metanona	418
D139	(4-(5-cloro-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-il)metanona	186

ES 2 627 957 T3

Código de compuesto	Nombre químico	CE50 (ensayo de TAU) en nM
D140	5-(2,5-difluorobencil)-N-(2-(5-fenil-1H-indol-3-il)etil)isoxazol-3-carboxamida	316
D141	N-(2-(5-cloro-7-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida	233
D142	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	561
D143	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3,4-dimetilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	1024
D145	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	137
D146	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	1165
D147	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	379
D148	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3,4-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	691
D149	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-ciclopropil-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	2088
D150	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	23310
D151	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	561
D152	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	99
D153	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(4-clorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	365
D155	1-(3-(1H-pirrol-1-il)fenil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	1370
D156	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-(1-feniletil)pirrolidin-3-carboxamida	Fracción A: 819
		Fracción B: 1180
D157	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(2-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	1213
D158	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-o-tolilpirrolidin-3-carboxamida	1031
D159	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-oxo-1-m-tolilpirrolidin-3-carboxamida	900
D160	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	1041
D162	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(3-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	233
D163	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(2-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	1859
D164	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(ciclohexilmetil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	320

ES 2 627 957 T3

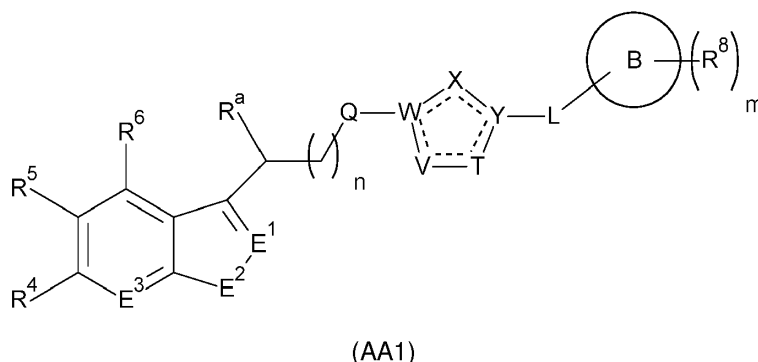
Código de compuesto	Nombre químico	CE50 (ensayo de TAU) en nM
D165	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-p-tolilpirrolidin-3-carboxamida	188
D166	N-(2-(1H-indazol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida	631
D167	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(1-metil-1H-indol-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida	506
D168	5-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	77
D169	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	26
D170	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	45
D171	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	32
D172	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	34
D173	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-metoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	60
D174	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,4-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	282
D175	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-cloro-3-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	94
D176	5-(4-terc-butilbencil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	100
D177	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-metoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	29
D178	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,4-dimetoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	125
D179	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-dimetoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	51
D180	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(tiofen-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	103
D181	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	48
D182	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3,5-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	11
D183	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2-metoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	47
D184	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	26
D185	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	42
D186	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	119

ES 2 627 957 T3

Código de compuesto	Nombre químico	CE50 (ensayo de TAU) en nM
D187	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(4-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	32
D188	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,6-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	41
D189	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,4-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	15
D190	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	25
D191	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	25
D192	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	53
D193	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	49
D194	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobenzoil)isoxazol-3-carboxamida	113
D195	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(hidroxi(fenil)metil)isoxazol-3-carboxamida	101
D216	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(etoximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida	77

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (AA1) o un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo,



en la que

- 5 - cada línea de puntos representa individualmente un doble enlace opcional, en el que como máximo dos líneas de puntos seleccionadas de las cinco líneas de puntos son un doble enlace;
- E¹ está seleccionado independientemente de CR¹; y N;
- E² está seleccionado independientemente de NR²; y O;
- E³ está seleccionado independientemente de CR³; y N;
- 10 - Q está seleccionado independientemente de NR^b-C(O); y C(O)NH;
- R^a es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^b para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N;
- R^b es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^a para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N;
- 15 - cada R¹, R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; heterociclo-alquinileno;
- 20 * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- 25 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 30 - R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;
- R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; heterociclo-alquinileno;
- 35 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;

- * y en el que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- 5 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- n está seleccionado de 0; 1 o 2;
- B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo; cicloalqueno; cicloalquino; arilo; y heterociclo;
- 10 - m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;
- R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alqueno; alquino; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- 15 * en el que dicho alquilo, alqueno y alquino incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- * y en el que dicho alquilo, alqueno y alquino puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno y alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 20 - cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; y Z;
- cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalquino; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino;
- 25 * y en el que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueno(eno) o alquino(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 30 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;
- cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalquino; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino;
- 35 * y en el que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueno(eno) o alquino(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 40 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalquino; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino;
- 45 * y en los que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueno(eno) o alquino(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 50

* y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, heterociclo-alqueniilo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alqueniilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

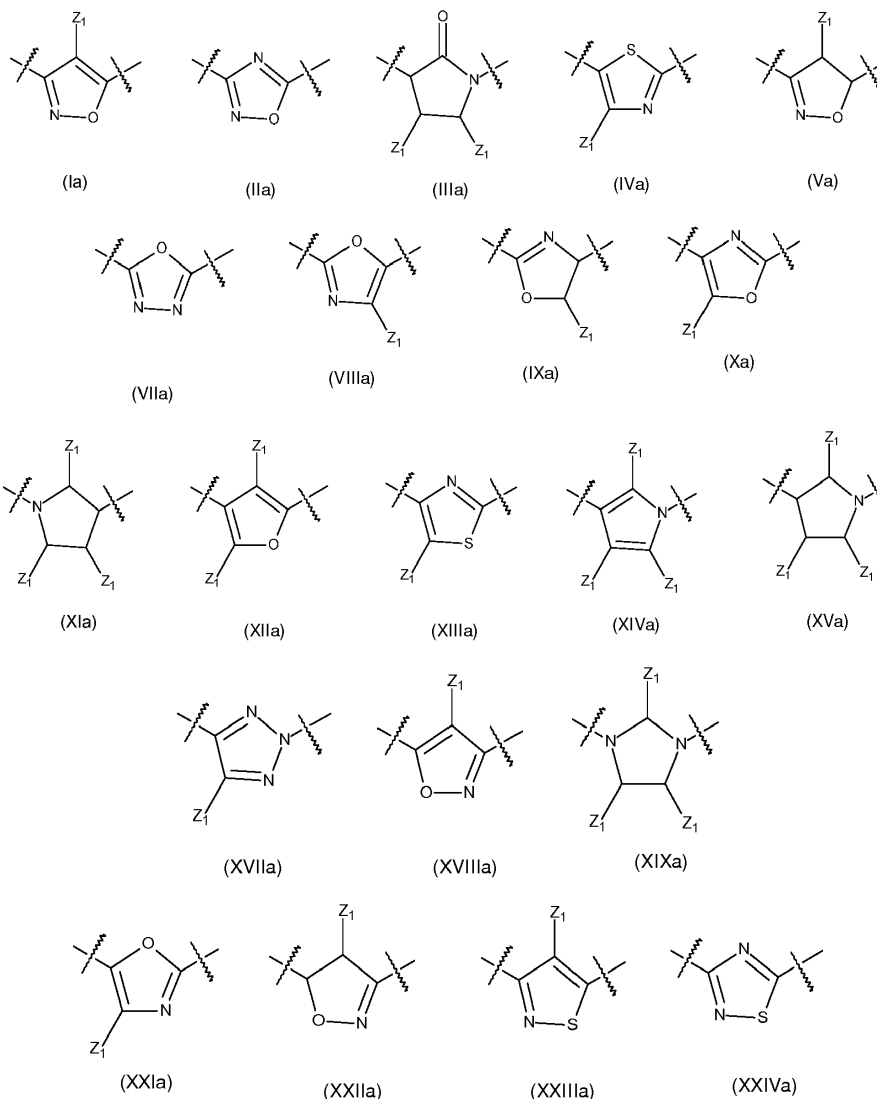
5 * y en la que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido;

- en la que L está seleccionado independientemente de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alqueniilo C₁₋₆; alqueniilo C₁₋₆; alqueniilo C₁₋₆;

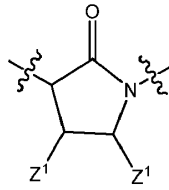
10 * en el que cada uno de dicho alqueniilo C₁₋₆, alqueniilo C₁₋₆ o alqueniilo C₁₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en S y N, y en el que cada uno de dicho alqueniilo C₁₋₆, alqueniilo C₁₋₆ o alqueniilo C₁₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido;

* y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alqueniilo C₁₋₆, alqueniilo C₁₋₆ o alqueniilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar un C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

15 - y cada uno de X, Y, T, W y V está seleccionado independientemente de -CZ¹H-; -CZ¹-; -C-; -N-; NR¹⁰¹; -O-; -S-; o -CO-; y forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa) o (XXIVa),



20 o en las que L es un enlace sencillo; y X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos un ciclo de fórmula (IIIa),



(IIIa)

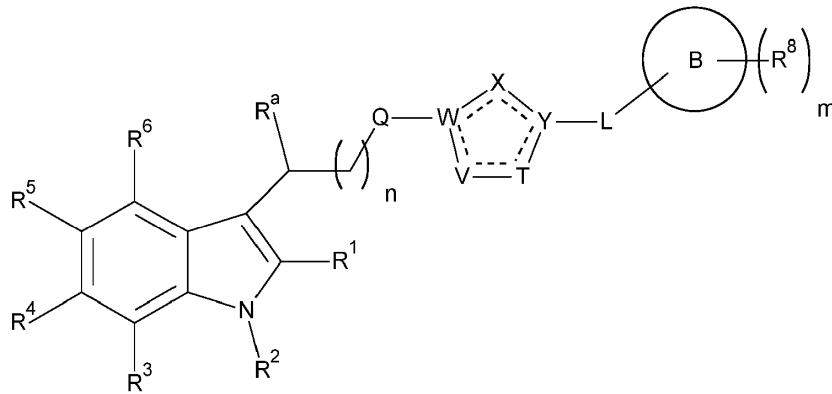
en la que el lado izquierdo de la fórmula (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa), (XXIVa) está unido a Q y el lado derecho de la misma está unido a L;

5 o un solvato, hidrato o sal del mismo;

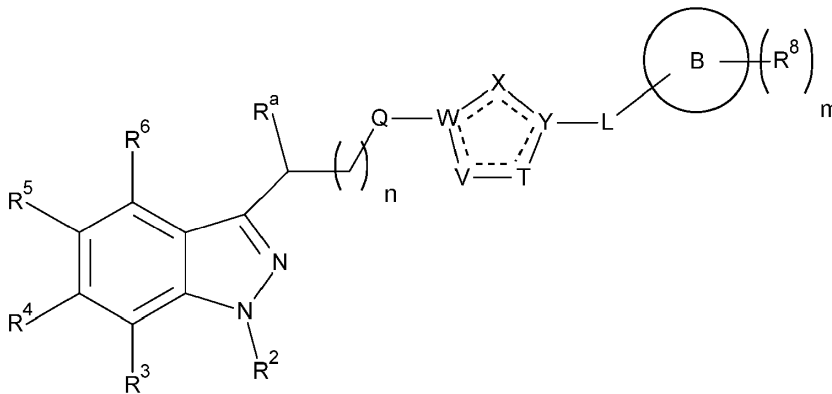
con la condición de que dicho compuesto no sea :

- N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-1-(4-etilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida;
- 1-(4-etilfenil)-N-(2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida;
- 1-(4-clorofenil)-N-(2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil)-2-oxo-3-pirrolidin-carboxamida.

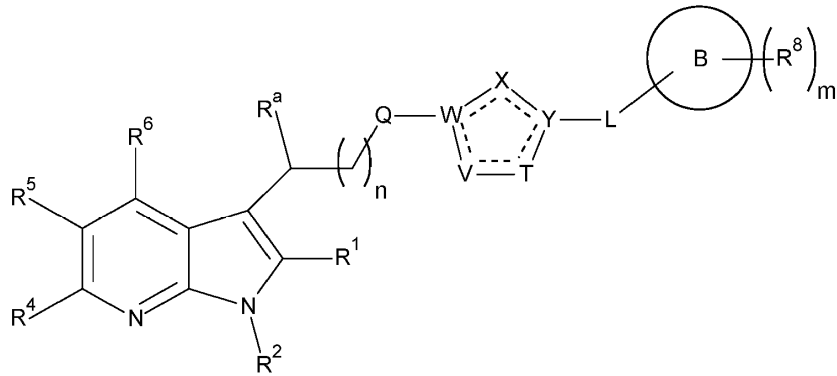
10 2. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural (AA2), (AA3) o (AA4)



(AA2)



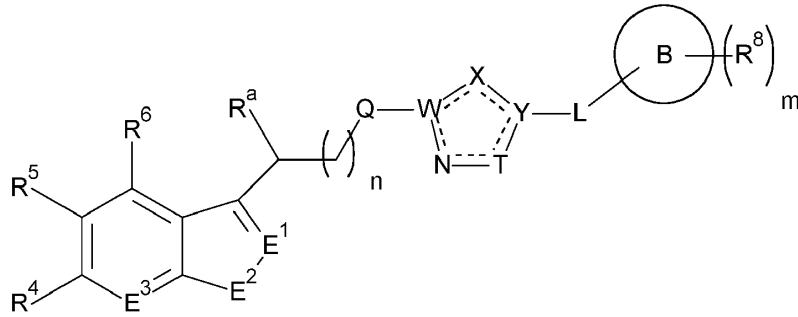
(AA3)



(AA4)

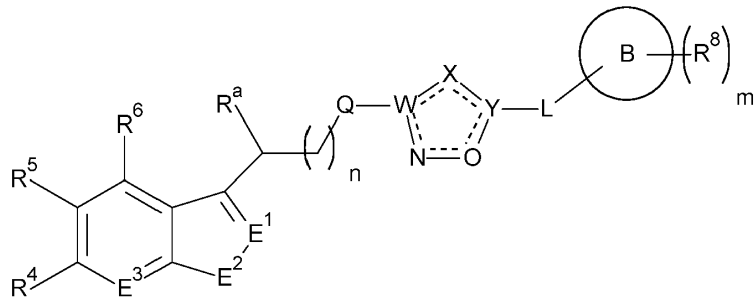
en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^a , Q, W, X, Y, V, T, L, B, m, n tienen el mismo significado como se define en la reivindicación 1.

3. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural: (AB2) o (AB2')



(AB2)

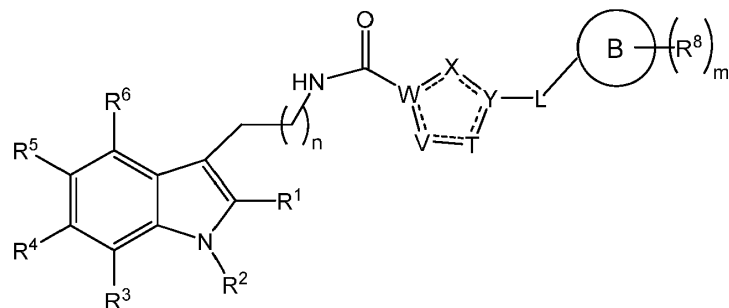
5



(AB2')

en las que E^1 , E^2 , E^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^a , Q, W, X, Y, L, B, m, n tienen el mismo significado como se define en la reivindicación 1.

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que tiene la fórmula estructural: (A1)

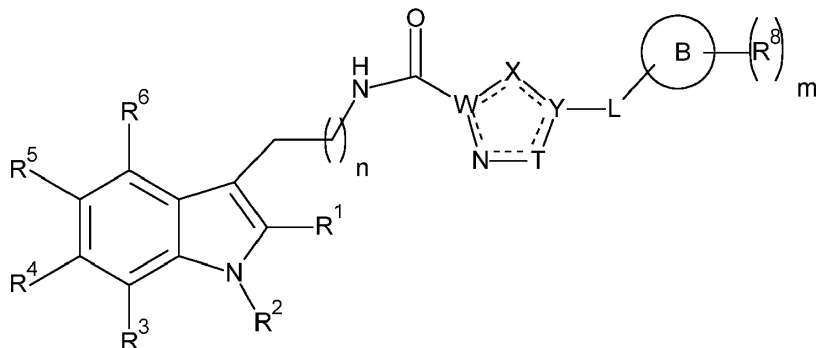


(A1)

10

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , W, X, Y, V, T, L, B, m, n tienen el mismo significado como se define en la reivindicación 1.

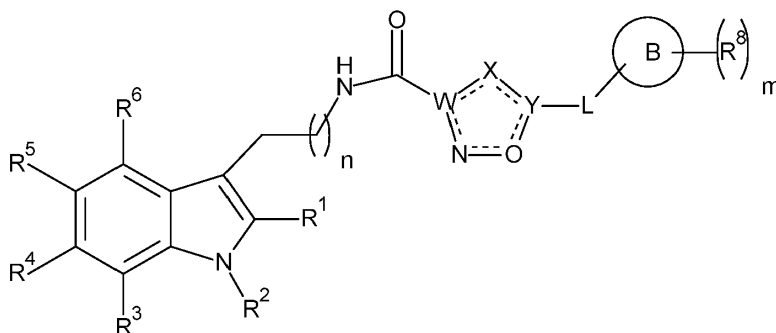
5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene la fórmula estructural (A2)



(A2)

5 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , W, X, Y, T, L, B, m, n tienen el mismo significado como se define en la reivindicación 1.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que tiene la fórmula estructural: (A2')



(A2')

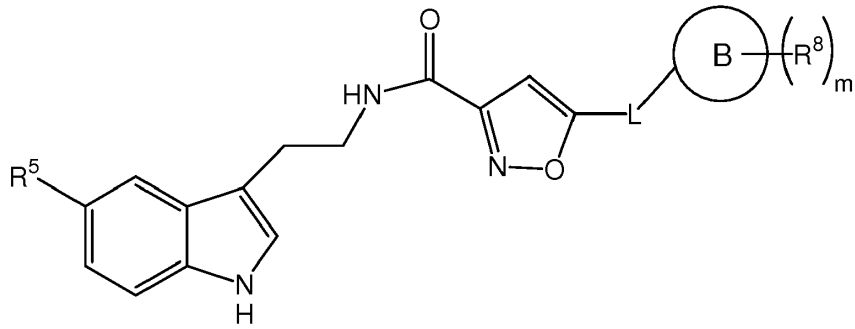
10 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , W, X, Y, L, B, m, n tienen el mismo significado como se define en la reivindicación 1.

7. El compuesto según las reivindicaciones 1 a 6, en el que B es cicloalquilo C_{3-8} o arilo C_{6-10} y R^8 está seleccionado de hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi C_{1-6} , trifluorometilo; trifluorometoxi.

15 8. El compuesto según las reivindicaciones 1 a 7, en el que L es alquileo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno; alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} .

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^6 es hidrógeno.

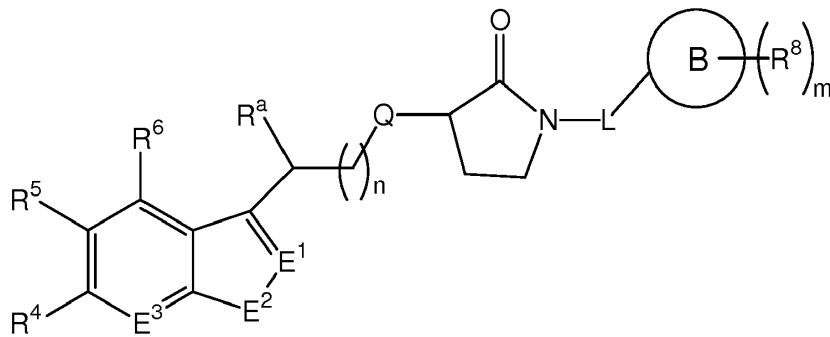
10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que tiene la fórmula estructural: (A5)



(A5)

en la que R^6 , R^8 , L, B, m, n tienen el mismo significado como se define en la reivindicación 1.

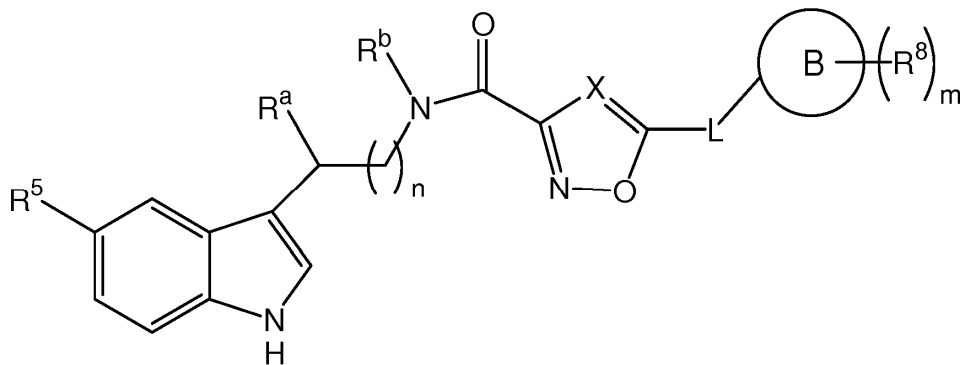
11. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural: (AB4'')



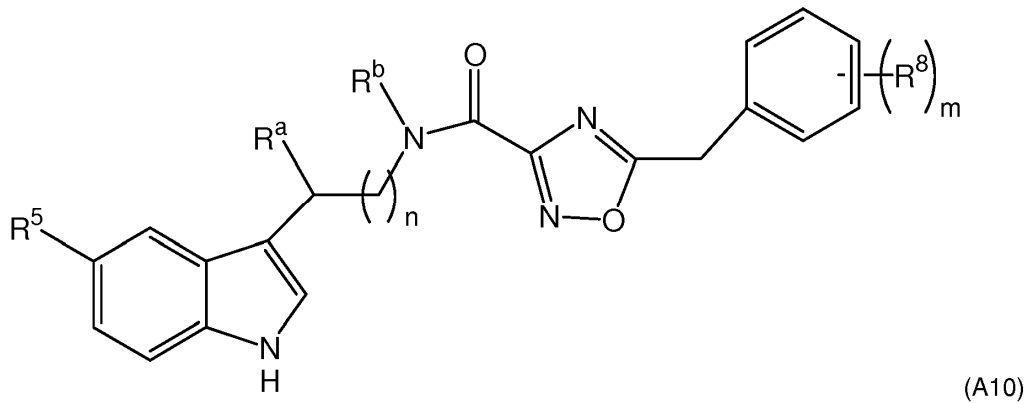
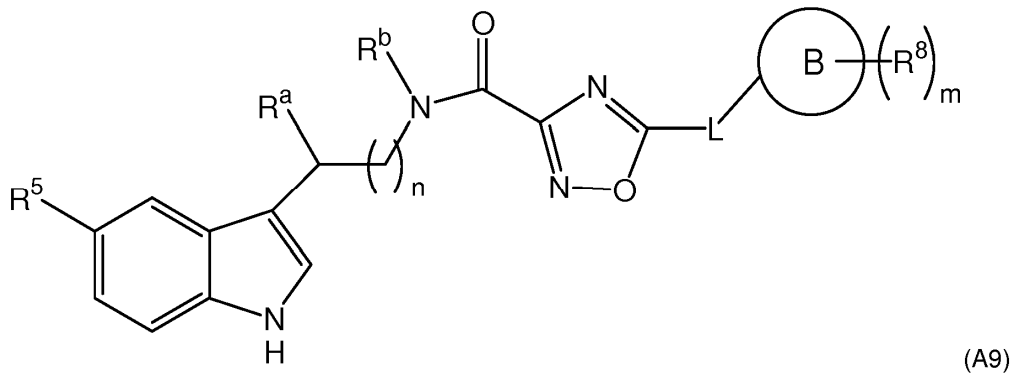
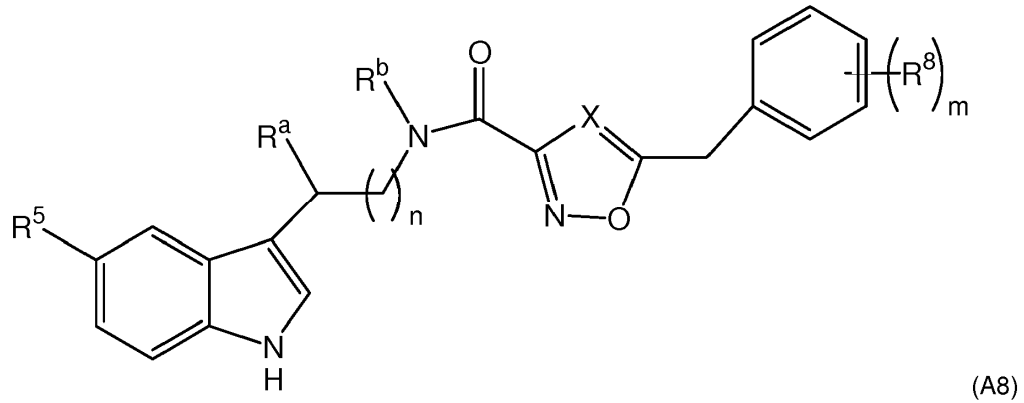
(AB4'')

5 en la que E^1 , E^2 , E^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^a , Q, L, B, m, n tienen el mismo significado como se define en la reivindicación 1.

12. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene una cualquiera de la fórmula estructural: (A7), (A8), (A9) o (A10)

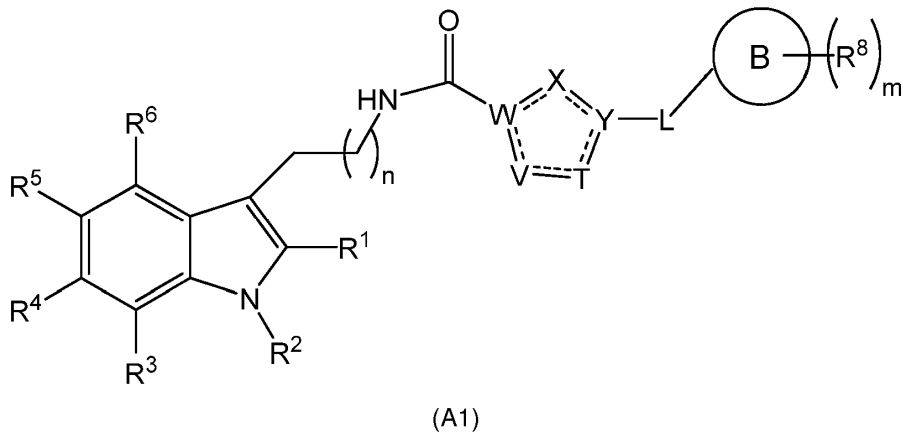


(A7)



en las que R^5 , R^a , R^b , R^8 , X, L, m, n tienen el mismo significado como se define en la reivindicación 1.

5 13. Un compuesto según la fórmula (A1), o un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo



en la que

- cada línea de puntos representa individualmente un doble enlace opcional, en el que como máximo dos líneas de puntos seleccionadas de las cinco líneas de puntos son un doble enlace;
- cada R^1 , R^3 , R^4 y R^6 está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileo; arilalquinileo; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileo; heterociclo-alquinileo; heterociclo-alquiniileo;
- * y en los que dicho alquilo, cicloalquilo; alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileo, arilalquinileo, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileo, arilalquinileo, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en los que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileo, arilalquinileo, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;
- n está seleccionado de 0; 1 o 2;
- R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileo; arilalquinileo; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileo; heterociclo-alquinileo;
- * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileo, arilalquinileo, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileo, arilalquinileo, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileo, arilalquinileo, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; y heterociclo;
- m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;
- R⁸ está seleccionado independientemente de halógeno; alquilo; alquenilo; C₂₋₁₈alquinilo; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- * en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- * y en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo y alquinilo pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y Z;

- cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; C₅₋₁₄arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;

5 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

10 * y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;

- cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;

15 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

20 * y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

25 - cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterocicloalquileno; heterocicloalquenileno o heterocicloalquinileno;

* y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

30 * y en los que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

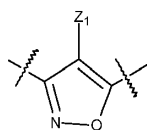
35 * y en la que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido;

- L está seleccionado independientemente de -O-; -NR¹⁰-; alquileno C₁₋₆; alquenileno C₁₋₆; alquinileno C₁₋₆;

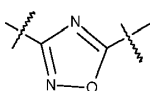
40 * en el que cada uno de dicho alquileno C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en S y N, y en el que cada uno de dicho alquileno C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido;

* y en el que dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileno C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂; y

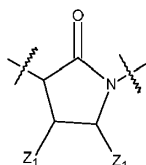
45 - cada uno de X, Y, T, W y V está seleccionado independientemente de -CZ¹H-; -CZ¹-; NR¹⁰¹; -O-; -S-; o -CO-; para formar con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIIa), (XVIIIa), o (XIXa),



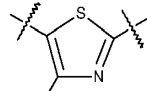
(Ia)



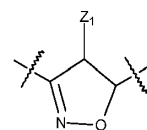
(IIa)



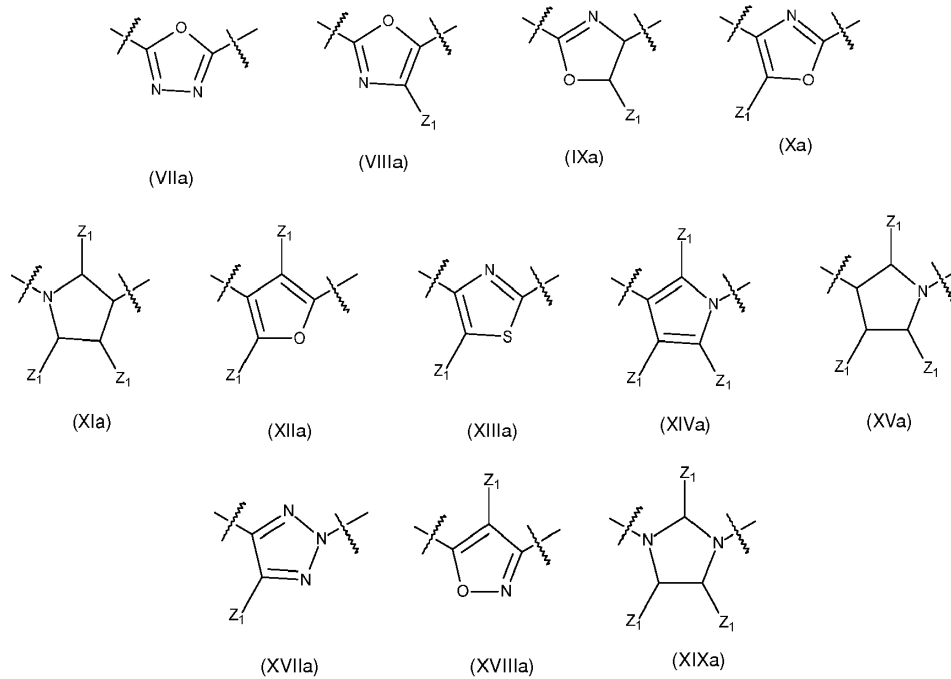
(IIIa)



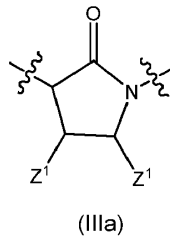
(IVa)



(Va)



o en las que L es un enlace sencillo; y X, Y, T, W y V forman con las líneas de puntos un ciclo de fórmula (IIIa)



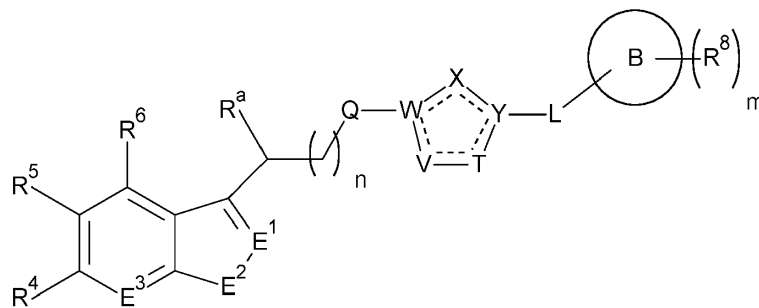
5

o un solvato, hidrato o sal del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

10 15. Una composición farmacéutica que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (AA1) o un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo,

en la que



(AA1)

15 - cada línea de puntos representa individualmente un doble enlace opcional, en el que como máximo dos líneas de puntos seleccionadas de las cinco líneas de puntos son un doble enlace;

- E¹ está seleccionado independientemente de CR¹; y N;

- E² está seleccionado independientemente de NR² y O;

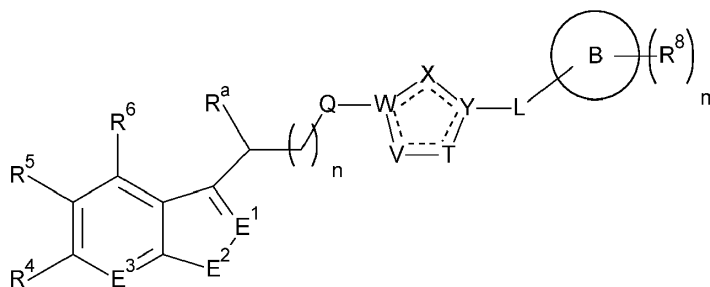
- E³ está seleccionado independientemente de CR³; y N;
- Q está seleccionado independientemente de NR^b-C(O); y C(O)NH;
- R^a es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^b para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N;
- 5 - R^b es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^a para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N;
- R¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; y alquinilo;
- 10 - cada R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileo; arilalquinileo; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileo; heterociclo-alquinileo;
- 15 * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileo, arilalquinileo, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- 20 * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileo, arilalquinileo, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileo, arilalquinileo, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 25 - R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;
- R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileo; arilalquinileo; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileo; heterociclo-alquinileo;
- 30 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileo, arilalquinileo, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- 35 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileo, arilalquinileo, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileo, arilalquinileo, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 40 - n está seleccionado de 0; 1 o 2;
- B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; y heterociclo;
- 45 - m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;
- R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- 50 * en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;

- * y en el que dicho alquilo, alqueniilo y alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueniilo y alquinilo puede oxidarse para formar un C=O, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 5 - cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; - ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; y Z;
- cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alqueniilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalqueniilo; arilalqueniilo; arilalquiniilo; heterociclo-alqueniilo; heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alquiniilo;
- 10 * y en el que dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, arilalquiniilo, heterociclo-alqueniilo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alquiniilo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueniil(eno) o alquiniil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, arilalquiniilo, heterociclo-alqueniilo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alquiniilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 15 - cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;
- cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alqueniilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalqueniilo; arilalqueniilo; arilalquiniilo; heterociclo-alqueniilo; heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alquiniilo;
- 20 * y en el que dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, arilalquiniilo, heterociclo-alqueniilo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alquiniilo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueniil(eno) o alquiniil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, arilalquiniilo, heterociclo-alqueniilo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alquiniilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 25 - cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alqueniilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalqueniilo; arilalqueniilo; arilalquiniilo; heterociclo-alqueniilo; heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alquiniilo;
- 30 * y en los que dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, arilalquiniilo, heterociclo-alqueniilo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alquiniilo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueniil(eno) o alquiniil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- * y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, arilalquiniilo, heterociclo-alqueniilo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alquiniilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- * y en la que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido;
- 40 - en el que L está seleccionado independientemente de no está presente; -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alqueniilo C₁₋₆; alqueniilo C₁₋₆; alquiniilo C₁₋₆;
- * en el que cada uno de dicho alqueniilo C₁₋₆, alqueniilo C₁₋₆ o alquiniilo C₁₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en S y N, y en el que cada uno de dicho alqueniilo C₁₋₆, alqueniilo C₁₋₆ o alquiniilo C₁₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido;
- 45 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alqueniilo C₁₋₆, alqueniilo C₁₋₆ o alquiniilo C₁₋₆ puede oxidarse para formar un C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- y cada uno de X, Y, T, W y V está seleccionado independientemente de -CZ¹H-; -CZ¹-; -C-; -N-; NR¹⁰¹; -O-; -S-; o -CO-; y forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa) o (XXIVa), en la que el lado izquierdo de la fórmula (Ia), (IIa), (IIIa),
- 50

(IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa), (XXIVa) está unido a Q y el lado derecho de la misma está unido a L.

16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una composición farmacéutica según la reivindicación 14 o 15, para su uso como un medicamento.

5 17. Un compuesto de fórmula (AA1) o un estereoisómero, enantiómero, tautómero, solvato, hidrato o sal del mismo para su uso como una medicina para la prevención o el tratamiento de trastornos neurodegenerativos,



(AA1)

en la que

10 - cada línea de puntos representa individualmente un doble enlace opcional, en el que como máximo dos líneas de puntos seleccionadas de las cinco líneas de puntos son un doble enlace;

- E¹ está seleccionado independientemente de CR¹; y N;

- E² está seleccionado independientemente de NR² y O;

- E³ está seleccionado independientemente de CR³; y N;

15 - R^a es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^b para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N, preferentemente un anillo de piperidina;

- R^b es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^a para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N, preferentemente un anillo de piperidina;

- Q está seleccionado independientemente de NR^b-C(O); C(O); y C(O)NH;

20 - cada R¹, R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquilenilo; arilalquenilenilo; arilalquinilenilo; heterociclo-alquilenilo; heterociclo-alquenilenilo; heterociclo-alquinilenilo;

25 * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquilenilo, arilalquenilenilo, arilalquinilenilo, heterociclo-alquilenilo, heterociclo-alquenilenilo o heterociclo-alquinilenilo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;

30 * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquilenilo, arilalquenilenilo, arilalquinilenilo, heterociclo-alquilenilo, heterociclo-alquenilenilo o heterociclo-alquinilenilo puede estar sin sustituir o sustituido con Z;

* y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquilenilo, arilalquenilenilo, arilalquinilenilo, heterociclo-alquilenilo, heterociclo-alquenilenilo o heterociclo-alquinilenilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

35 - R⁵ está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquilenilo; arilalquenilenilo; arilalquinilenilo; heterociclo-alquilenilo; heterociclo-alquenilenilo; heterociclo-alquinilenilo;

40 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquilenilo, arilalquenilenilo, arilalquinilenilo, heterociclo-alquilenilo, heterociclo-alquenilenilo o heterociclo-alquinilenilo incluye

opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;

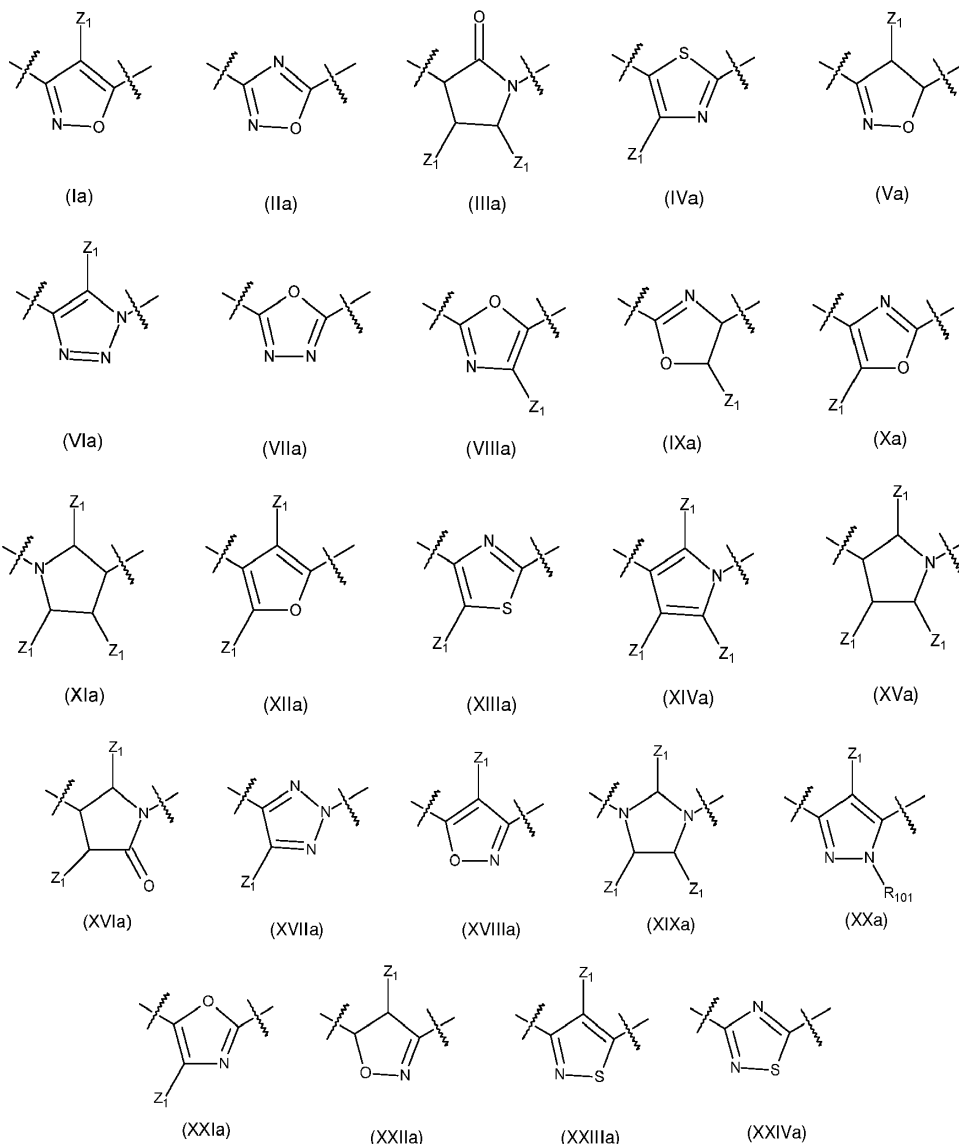
5 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede estar sin sustituir o sustituido con Z;

* y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;

10 - n está seleccionado de 0; 1 o 2;

- cada uno de X, Y, T, W y V está seleccionado independientemente de -CZ¹H-; -CZ¹-; -C-; -N-; NR¹⁰¹; -O-; -S-; o -CO-; y forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural y forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa) o (XXIVa)



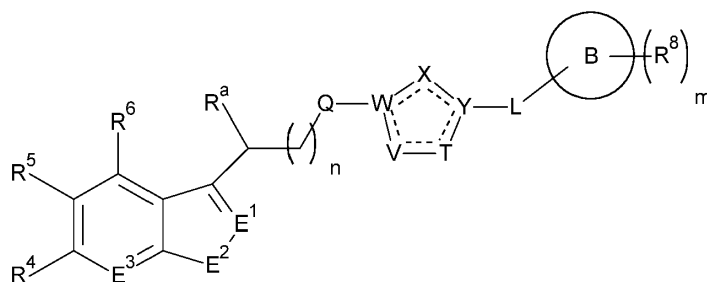
20 - L está seleccionado de no está presente; -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquileno C₁₋₆; alquenileno C₁₋₆; alquinileno C₁₋₆;

- * en el que cada uno de dicho alquileo C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en O, S y N, y en el que cada uno de dicho alquileo C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido;
- 5 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileo C₁₋₆, alquenileno C₁₋₆ o alquinileno C₁₋₆ puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; y heterociclo;
- m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;
- 10 - R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- 15 * en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- * y en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede oxidarse para formar un C=O, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 20 - cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; y Z;
- cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;
- 25 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 30 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;
- cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;
- 35 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 40 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno;
- 45 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

* y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

5 * y en la que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido.

18. El compuesto de fórmula (AA1) según la reivindicación 17 para su uso como una medicina para la prevención o el tratamiento de trastornos neurodegenerativos,



(AA1)

en la que

10 - cada línea de puntos representa individualmente un doble enlace opcional, en el que como máximo dos líneas de puntos seleccionadas de las cinco líneas de puntos son un doble enlace;

- E¹ está seleccionado independientemente de CR¹; y N;

- E² está seleccionado independientemente de NR²; y O;

- E³ está seleccionado independientemente de CR³; y N;

15 - Q está seleccionado independientemente de NR^b-C(O); y C(O)NH;

- R^a es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^b para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N;

- R^b es hidrógeno o puede tomarse conjuntamente con R^a para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros sustituido o sin sustituir que contiene un átomo de N;

20 - cada R¹, R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; heterociclo-alquinileno;

25 * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;

30 * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede estar sin sustituir o sustituido con Z;

* y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

35 - R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;

- R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; heterociclo-alquinileno;

40

- * y en el que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueno(eno) o alquino(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- 5 * y en el que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-
- 10 alquino puede oxidarse para formar un C=O, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- n está seleccionado de 0; 1 o 2;
- L está seleccionado independientemente de no está presente; -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alqueno C₁₋₆; alqueno C₁₋₆; alquino C₁₋₆;
- * en el que cada uno de dicho alqueno C₁₋₆, alqueno C₁₋₆ o alquino C₁₋₆ incluye opcionalmente uno
- 15 o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en O, S y N, y en el que cada uno de dicho alqueno C₁₋₆, alqueno C₁₋₆ o alquino C₁₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alqueno C₁₋₆, alqueno C₁₋₆ o alquino C₁₋₆ puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 20 - B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo; cicloalqueno; cicloalquino; arilo; y heterociclo;
- m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;
- R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alqueno; alquino; -OH; -OR¹⁰; -
- 25 SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- * en el que dicho alquilo, alqueno y alquino incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- * y en el que dicho alquilo, alqueno y alquino puede estar sin sustituir o sustituido con Z;
- 30 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno y alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -
- 35 SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹;
- cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; y Z;
- cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalquino; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino;
- * y en el que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino incluyen
- 40 opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueno(eno) o alquino(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-
- 45 alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;
- cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalquino; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno o heterociclo-

* y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileo, arilalquinileo, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

5 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileo, arilalquinileo, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

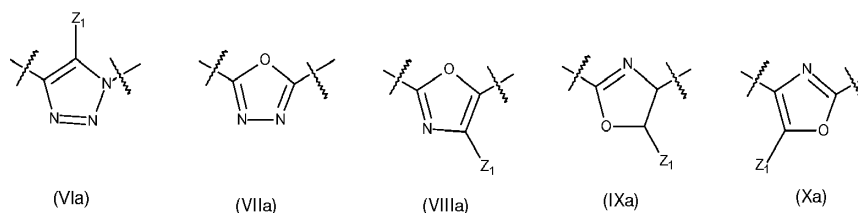
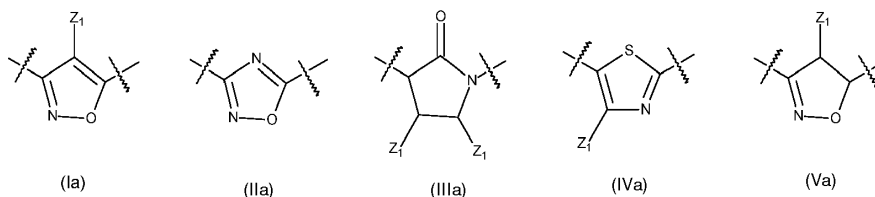
10 - cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileo; arilalquinileo; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo;

* y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileo, arilalquinileo, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

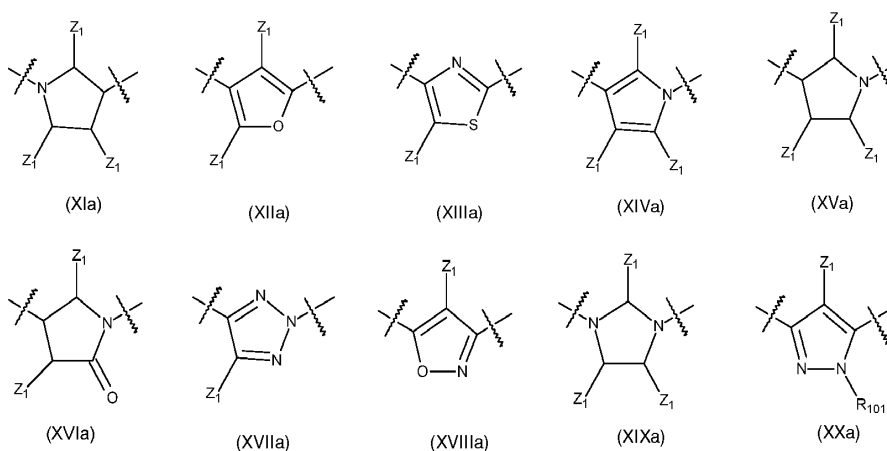
15 * y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileo, arilalquinileo, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

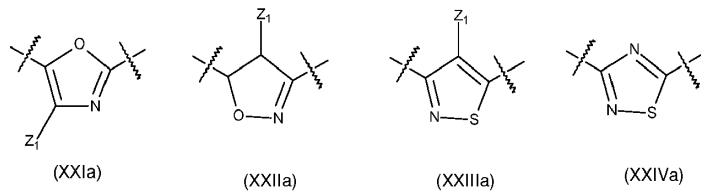
* y en los que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido;

20 y cada uno de X, Y, T, W y V está seleccionado independientemente de -CZ¹H-; -CZ¹-; -C-; -N-; NR¹⁰¹; -O-; -S-; o -CO-; y forman con las líneas de puntos uno de los ciclos que tiene una de la fórmula estructural (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXa), (XXIIa), (XXIIIa) o (XXIVa)



25





en la que el lado izquierdo de la fórmula (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa), (XVIa), (XVIIa), (XVIIIa), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa), (XXIIIa), (XXIVa) está unido a Q y el lado derecho de la misma está unido a L.

- 5 19. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una composición farmacéutica según la reivindicación 14 o 15, para su uso como una medicina para la prevención o el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.
- 10 20. Los compuestos para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en los que el trastorno neurodegenerativo está seleccionado de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal, parkinsonismo (asociado al cromosoma 17, FTDP-17), enfermedad de Parkinson, enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal y atrofia multisistémica.

FIG. 1

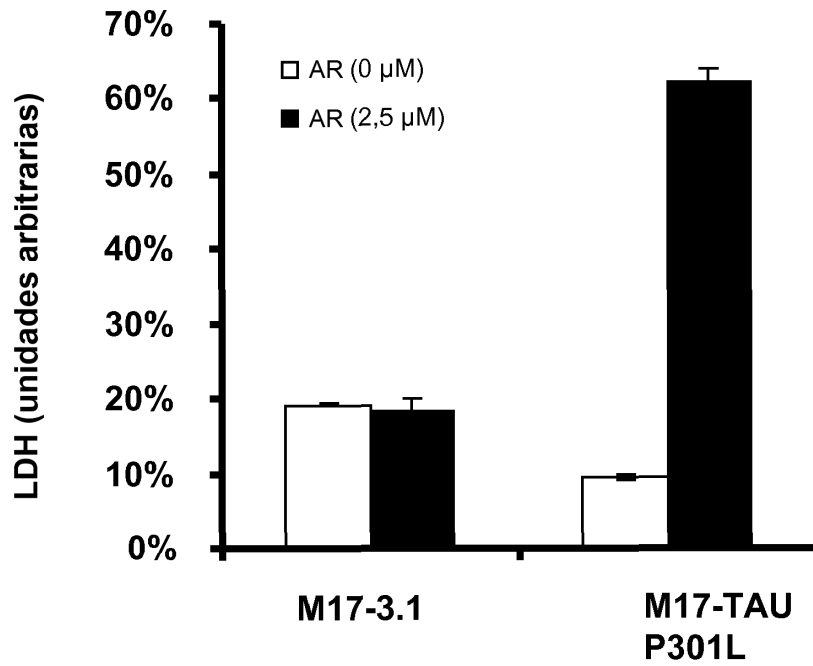


FIG. 2

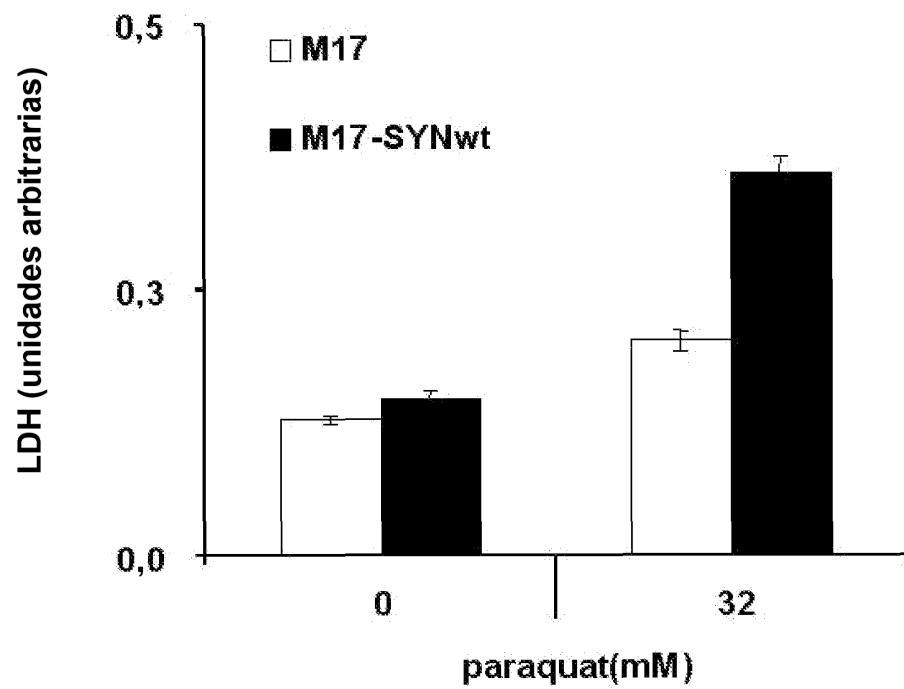


FIG. 3

