

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 238**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 209/42	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	A61P 3/04	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/404	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)
A61K 31/416	(2006.01)		
C07D 231/56	(2006.01)		
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.04.2013 PCT/IB2013/052604**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2013 WO13153479**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2013 E 13720084 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2836490**

54 Título: **Compuestos de indol e indazol que activan la AMPK**

30 Prioridad:

10.04.2012 US 201261622129 P

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

11.10.2017

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**BHATTACHARYA, SAMIT KUMAR;
CAMERON, KIMBERLY O'KEEFE;
DOWLING, MATTHEW SCOTT;
EBNER, DAVID CHRISTOPHER;
FERNANDO, DILINIE PRASADHINI;
FILIPSKI, KEVIN JAMES;
KUNG, DANIEL WEI-SHUNG;
LEE, ESTHER CHENG YIN;
SMITH, AARON CHRISTOPHER y
TU, MEIHUA MIKE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 637 238 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

Compuestos de indol e indazol que activan la AMPK

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de indol e indazol que activan la proteína quinasa activada con adenosín monofosfato 5' (AMPK), a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y al uso de estos compuestos para tratar o prevenir enfermedades, afecciones o trastornos mejorados mediante la activación de AMPK.

Antecedentes

10 La diabetes es un problema importante de salud pública debido a su creciente prevalencia y a los riesgos para la salud que conlleva. La enfermedad se caracteriza por altos niveles de glucosa en la sangre como resultado de defectos en la producción de insulina, en la acción de la insulina, o en ambos. Se reconocen dos formas principales de diabetes, tipo I y tipo II. La diabetes de tipo I se desarrolla cuando el sistema inmunológico del cuerpo destruye las células beta pancreáticas, las únicas células del cuerpo que producen la hormona insulina que regula la glucosa en la sangre. Para sobrevivir, las personas con diabetes de tipo 1 deben recibir insulina por inyección o por una
15 bomba. La diabetes de tipo II representa aproximadamente del 90 al 95 por ciento de todos los casos diagnosticados de diabetes. La diabetes de tipo II generalmente comienza como resistencia a la insulina, un trastorno en el cual las células no usan la insulina adecuadamente. Los tejidos diana claves, incluyendo el hígado, el músculo, y el tejido adiposo son resistentes a los efectos de la insulina en la estimulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos. A medida que aumenta la necesidad de insulina, el páncreas pierde gradualmente su capacidad para producir insulina.
20 El control de la diabetes de tipo II con medicamentos es esencial; de lo contrario puede progresar hacia la insuficiencia pancreática de células beta que requiere una dependencia completa de la insulina.

La obesidad aumenta el riesgo de diabetes de tipo II, así como muchas otras afecciones de la salud, incluyendo enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, y presión arterial alta. Más de un tercio de los adultos estadounidenses (más de 72 millones de personas) y el 17 % de los estadounidenses son obesos. Durante 1980-
25 2008, las tasas de obesidad se duplicaron para los adultos y se triplicaron para los niños. Durante las últimas décadas, las tasas de obesidad para todos los grupos de población, independientemente de la edad, el sexo, la raza, la etnia, el nivel socioeconómico, el nivel de educación o la región geográfica, han aumentado notablemente.

La investigación ha identificado la enzima proteína quinasa activada por adenosín monofosfato 5' (AMPK) como un regulador de la homeostasis de la energía celular y del cuerpo entero. La AMPK es activada por el estrés celular, lo que da como resultado acontecimientos aguas abajo que sirven para conservar o generar ATP. La AMPK está compuesta por tres subunidades distintas, cada una con múltiples isoformas: la subunidad alfa (alfa 1 o 2); la subunidad beta (beta 1 o 2); y la subunidad gamma (gamma 1, 2 o 3); para un total de doce isoformas heterotriméricas posibles.
30

En el hígado, la AMPK activada fosforila diversos sustratos, incluyendo 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa (Clarke, P.R. & Hardie, D.G., EMBO J 9, 2439-2446 (1990)) y la acetil-CoA carboxilasa (Carling, D. y col., FEBS Letters 223: 217-222 (1987)), que inhibe la biosíntesis de colesterol y disminuye la síntesis de ácidos grasos, respectivamente. Por lo tanto, la activación de AMPK debe conducir a disminuciones en los niveles de triglicéridos y colesterol. Se piensa también que la AMPK regula los niveles de glucosa en plasma mediante la disminución de la gluconeogénesis hepática a través de la regulación por disminución de los productos génicos clave después de la fosforilación de CRT2 (Koo S.H. et. Al: Nature 437: 1109-1111 (2005)). En los tejidos musculares y miocárdico, la AMPK activa la actividad de transporte del transportador de glucosa 4 (GLUT4) aumentando la captación de glucosa en las células, de modo que se produce una vía adicional para disminuir la glucosa plasmática (Kurth-Kraczek, E.J. y col., Diabetes 48, 1667-1671 (1999)). También se ha demostrado que la activación de la AMPK mejora la biogénesis mitocondrial, lo que mejora la oxidación de ácidos grasos y disminuye los lípidos circulantes (Merrill, G.M. y col., Am. J. Physiol. 273, E1107-E1112 (1997)). Se ha demostrado que la activación directa de la AMPK con AICAR (5-aminoimidazol-4-carboxamida ribósido) conduce a efectos beneficiosos sobre varios puntos metabólicos, incluyendo una mejor eliminación de la glucosa, disminución de la producción de glucosa hepática y disminución de los triglicéridos plasmáticos y ácidos grasos libres (Song, X.M. y col., Diabetologia 45, 56-65 (2002); Bergeron, R. y col., Diabetes 50, 1076-1082 (2001); Buhl, E.S. y col., Diabetes 50, 12-17 (2001); Iglesias, M.A. y col., Diabetes 51, 2886-2894 (2002), Fogarty, S. & Hardie, D.G., Biochim et Biophys Acta 1804, 581-591 (2010)). Debido a los efectos pluripotenciales de la AMPK sobre el metabolismo y biosíntesis de carbohidratos, lípidos y colesterol, los agentes que activan la AMPK son blancos terapéuticos atractivos para tratar trastornos del síndrome metabólico, tales como diabetes, obesidad, y dislipidemia.
45
50

La disminución de la activación renal de la AMPK se ha implicado en la etiología de las enfermedades del riñón, incluyendo nefropatía diabética, lesión renal aguda (LRA) y enfermedad renal poliquística (ERP); se ha demostrado que la activación de la AMPK a través de mecanismos hormonales (adiponectina) o farmacológicos (AICAR) es protectora en modelos de roedores de estas enfermedades. En la nefropatía diabética, la disminución de la activación de la AMPK en podocitos se produce al principio de la enfermedad y se asocia con un aumento de la
55

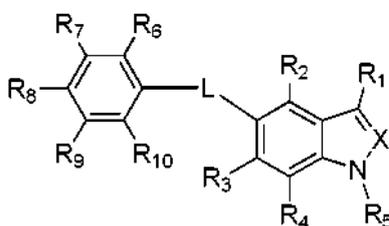
expresión de la proteína NADPH-oxidasa Nox4 y un aumento de la proteinuria. Estos efectos se redujeron después de la administración de los activadores de la AMPK AICAR, metformina y adiponectina (Lee, MJ. y col. American Journal of Physiology - Renal Physiology. 292. F617-F627 (2007); Sharma, K. y col. Journal of Clinical Investigation. 118. 1645-1656. (2008)). En los modelos de isquemia/reperfusión de LRA, se demostró que los activadores de la AMPK metformina y AICAR reducen de forma dependiente de la dosis la proteinuria posterior, el daño tisular oxidativo y la infiltración de macrófagos en los riñones (Lempiainen, J. y col., British Journal of Pharmacology 166. 1905-1915 (2012); Seo-Mayer, P.W. y col. American Journal of Physiology- Renal Physiology, 301, F1346-F1357 (2011)). En dos modelos de roedores de NPD se demostró que el activador de AMP metformina reduce la expansión del quiste renal (Takiar, V. y col. PNAS 108, 2462-2467 (2011)). Estos estudios sugieren un amplio beneficio de los activadores de la AMPK en múltiples enfermedades renales.

La publicación de patente internacional WO-2009/100130 describe compuestos heterocíclicos, incluyendo derivados de 5-fenil-1H-indol, que se dice que son moduladores de la AMPK y potencialmente útiles en el tratamiento de la diabetes y otros trastornos.

Los compuestos de la presente invención activan la AMPK y son, por tanto, útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos, tales como la diabetes, la obesidad, y la dislipidemia, así como enfermedades renales, enfermedad renal crónica, nefropatía diabética, lesión renal aguda y enfermedad renal poliquística.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) que activan la proteína quinasa activada por adenosín monofosfato 5' y son útiles para tratar o prevenir trastornos mejorados por la activación de la AMPK en mamíferos, particularmente seres humanos.



Fórmula (I)

en la que

- X es CH;
- L es un enlace;
- R₁ es -C(O)OR_A;
- R_A es H;
- R₂ es H o F;
- R₃ es Cl, F o CN;
- R₄ y R₅ son H;
- R₆ y R₇ son independientemente H, F o metoxi;
- R₉ y R₁₀ son H; y
- R₈ es cicloalquilo (C₃-C₈), en el que el cicloalquilo (C₃-C₈) es ciclobutilo sustituido con hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula (I) y al menos un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de trastornos metabólicos en un mamífero, particularmente seres humanos, en los que el trastorno metabólico se mejora mediante la activación de la 'proteína quinasa activada por adenosín monofosfato 5'.

En otra realización, La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la diabetes de tipo II en un mamífero, particularmente un ser humano.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la obesidad en un mamífero, particularmente un ser humano.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la dislipidemia en un

mamífero, particularmente un ser humano.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de enfermedades renales en un mamífero, particularmente seres humanos, en los que la enfermedad renal mejora mediante la activación de la proteína quinasa activada por adenosín monofosfato 5'.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad renal crónica en un mamífero, particularmente un ser humano.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la nefropatía diabética en un mamífero, particularmente un ser humano.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una lesión renal aguda en un mamífero, particularmente un ser humano.

15 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la enfermedad renal poliquística, en un mamífero, particularmente un ser humano. En otro aspecto, la presente invención proporciona usos de compuestos de fórmula (I), para la preparación o la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos metabólicos en un mamífero, particularmente un ser humano.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona usos de compuestos de fórmula (I), para la preparación o la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la diabetes de tipo II en un mamífero, particularmente un ser humano.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona usos de compuestos de fórmula (I), para la preparación o la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la obesidad en un mamífero, particularmente un ser humano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona usos de compuestos de fórmula (I), para la preparación o la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la dislipidemia en un mamífero, particularmente un ser humano.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona usos de compuestos de fórmula (I), para la preparación o la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades renales en un mamífero, particularmente un ser humano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona usos de compuestos de fórmula (I), para la preparación o la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad renal crónica en un mamífero, particularmente un ser humano.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona usos de compuestos de fórmula (I), para la preparación o la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la nefropatía diabética en un mamífero, particularmente un ser humano.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona usos de compuestos de fórmula (I), para la preparación o la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una lesión renal aguda en un mamífero, particularmente un ser humano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona usos de compuestos de fórmula (I), para la preparación o la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la enfermedad renal poliquística en un mamífero, particularmente un ser humano.

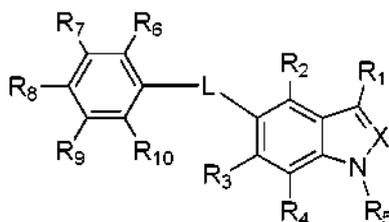
Breve descripción de la figura

45 Figura 1. A. La apoptosis de los podocitos se midió después de 48 horas en medio que no contenía glucosa o glucosa 30 mM con adición de vehículo, AICAR 1 mM, o EJ 1. La apoptosis se midió cuantificando con un ELISA comercial de muerte celular (Roche). B. Análisis de transferencia Western de AMPK y ACC totales y fosforiladas en podocitos después de 48 horas de tratamiento con glucosa 30 Mm y vehículo, AICAR 1 mM, o EJ 1. C y D. Cuantificación de muestras por triplicado de transferencias Western para la relación fosforiladas/totales de AMPK y ACC.

50

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que

- 5 X es CH;
L es un enlace;
R₁ es -C(O)OR_A;
R_A es H;
R₂ es H o F;
R₃ es Cl, F o CN;
10 R₄ y R₅ son H;
R₆ y R₇ son independientemente H, F o metoxi; R₉ y R₁₀ son H; y
R₈ es cicloalquilo (C₃-C₈), en el que el cicloalquilo (C₃-C₈) es ciclobutilo sustituido con hidroxilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Definiciones

- 15 Como se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen los siguientes significados.

La expresión "alqueniлено (C₂-C₈)" significa un grupo divalente obtenido a partir de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 8 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace. Los ejemplos representativos de alqueniлено incluyen, pero sin limitación, -CH=CH-, -CH=CH₂CH₂- y -CH=C(CH₃)CH₂-.

- 20 La expresión "alcoxi (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

- 25 La expresión "alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆)" como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de otro grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, *terc*-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi y metoximetoxi.

- 30 La expresión "alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, *terc*-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

- 35 La expresión "alcoxicarbonilo (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

La expresión "alcoxisulfonilo (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxisulfonilo (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, metoxisulfonilo, etoxisulfonilo y propoxisulfonilo.

- 40 La expresión "alquilo (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

- 45 El término "alquilcarbonilo (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

La expresión "alquileo (C₁-C₆)" significa un grupo divalente obtenido a partir de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileo (C₁-C₈) incluyen, pero sin limitación, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-.

- 5 La expresión "alquilsulfonilo (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

- 10 La expresión "alquiltio (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltio (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, metiltio, etiltio, *tert*-butiltio y hexiltio.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo fenilo o naftilo.

- 15 La expresión "arilalcoxi (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento.

La expresión "arilalquilo (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilalquilo (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletilo.

- 20 El término "arilcarbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Algunos ejemplos de arilcarbonilo son benzoilo y naftoilo.

- 25 El término "ariloxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos de ariloxi son fenoxi y naftaleniloxi.

El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo -C(O)-.

El término "carboxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo -C(O)OH.

- 30 El término "carboxialcoxi (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un grupo carboxi, como se define en el presente documento, que está unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento.

La expresión "carboxialquilo (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un grupo carboxi, como se define en el presente documento, que está unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento.

El término "ciano", como se usa en el presente documento, significa un grupo -CN.

- 35 La expresión "cicloalquilo (C₃-C₈)", como se usa en el presente documento, significa un grupo de hidrocarburo saturado cíclico que contiene de 3 a 8 carbonos, los ejemplos de cicloalquilo (C₃-C₈) incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

- 40 La expresión "cicloalquil (C₃-C₈)-alcoxi (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo (C₃-C₈), como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento.

- 45 La expresión "cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo (C₃-C₈), como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y 4-cicloheptilbutilo.

La expresión "cicloalquilcarbonilo (C₃-C₈)", como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo (C₃-C₈), como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de cicloalquilcarbonilo (C₃-C₈) incluyen, pero sin limitación, ciclopropilcarbonilo, 2-ciclobutilcarbonilo y ciclohexilcarbonilo.

- 50 La expresión "cicloalquiloxi (C₃-C₈)", como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo (C₃-C₈), como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de cicloalquiloxi (C₃-C₈) incluyen, pero sin

limitación, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi.

La expresión "Formula (I-IX)", como se usa en el presente documento, significa compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX).

El término "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, significa -Cl, -Br, -I o -F.

5 La expresión "haloalcoxi (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa al menos un halógeno, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalcoxi (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi y pentafluoroetoxi.

10 El término "haloalquilo (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa al menos un halógeno, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalquilo (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

15 El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, significa un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 o 6 miembros. El anillo de 5 miembros consiste en dos dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y/u opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre. El anillo de 6 miembros consiste en tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. El heteroarilo de 5 o 6 miembros está conectado al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heteroarilo. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero sin limitación, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico condensado a un fenilo o un heteroarilo monocíclico condensado a un cicloalquilo o un heteroarilo monocíclico condensado a un cicloalqueno o un heteroarilo monocíclico condensado a un heteroarilo monocíclico. El heteroarilo bicíclico está conectado al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heteroarilo bicíclico. Los ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico incluyen, pero sin limitación, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, cinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroisquinolinilo, furopiridinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo y tienopiridinilo.

25 El término "heteroarilalcoxi (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un grupo heteroarilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heteroarilalcoxi (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, fur-3-ilmetoxi, 1H-imidazol-2-ilmetoxi, 1H-imidazol-4-ilmetoxi, 1-(piridin-4-il)etoxi, piridin-3-ilmetoxi, 6-cloropiridin-3-ilmetoxi, piridin-4-ilmetoxi, (6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi, (6-(ciano)piridin-3-il)metoxi, (2-(ciano)piridin-4-il)metoxi, (5-(ciano)piridin-2-il)metoxi, (2-(cloro)piridin-4-il)metoxi, pirimidin-5-ilmetoxi, 2-(pirimidin-2-il)propoxi, tien-2-ilmetoxi y tien-3-ilmetoxi.

35 La expresión "heteroarilalquilo (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un heteroarilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heteroarilalquilo (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, fur-3-ilmetilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo, 1H-imidazol-4-ilmetilo, 1-(piridin-4-il)etilo, piridin-3-ilmetilo, 6-cloropiridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, (6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilo, (6-(ciano)piridin-3-il)metilo, (2-(ciano)piridin-4-il)metilo, (5-(ciano)piridin-2-il)metilo, (2-(cloro)piridin-4-il)metilo, pirimidin-5-ilmetilo, 2-(pirimidin-2-il)propilo, tien-2-ilmetilo y tien-3-ilmetilo.

45 El término "heteroarilcarbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo heteroarilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heteroarilcarbonilo incluyen, pero sin limitación, fur-3-ilcarbonilo, 1H-imidazol-2-ilcarbonilo, 1H-imidazol-4-ilcarbonilo, piridin-3-ilcarbonilo, 6-cloropiridin-3-ilcarbonilo, piridin-4-ilcarbonilo, (6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbonilo, (6-(ciano)piridin-3-il)carbonilo, (2-(ciano)piridin-4-il)carbonilo, (5-(ciano)piridin-2-il)carbonilo, (2-(cloro)piridin-4-il)carbonilo, pirimidin-5-ilcarbonilo, pirimidin-2-ilcarbonilo, tien-2-ilcarbonilo y tien-3-ilcarbonilo.

50 El término "heteroariloxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo heteroarilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de heteroariloxi incluyen, pero sin limitación, fur-3-iloxi, 1H-imidazol-2-iloxi, 1H-imidazol-4-iloxi, piridin-3-iloxi, 6-cloropiridin-3-iloxi, piridin-4-iloxi, (6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi, (6-(ciano)piridin-3-il)oxi, (2-(ciano)piridin-4-il)oxi, (5-(ciano)piridin-2-il)oxi, (2-(cloro)piridin-4-il)oxi, pirimidin-5-iloxi, pirimidin-2-iloxi, tien-2-iloxi y tien-3-iloxi.

55 La expresión "heterociclo (C₃-C₇)" o "heterocíclico (C₃-C₇)", como se usa en el presente documento, significa un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 3 o 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos

- seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6 o 7 miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. El heterociclo está conectado al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo. Los ejemplos representativos de heterociclo incluyen, pero sin limitación,
- 5 azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiofano, 1,3-ditiano, imidazolidino, imidazolidino, isotiazolidino, isotiazolidino, isoxazolidino, isoxazolidino, morfolino, oxadiazolidino, oxadiazolidino, oxazolidino, oxazolidino, piperazino, piperidino, pirano, pirazolidino, pirazolidino, pirrolidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotieno, tiadiazolidino, tiadiazolidino, tiazolidino, tiazolidino, tiomorfolino, 1,1-dioxidotiomorfolino (tiomorfolin sulfona), tiopirano y tritiano.
- 10 La expresión "heterociclo (C₃-C₇)-alcoxi (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un grupo heterociclo de 3-7 miembros, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento.
- La expresión "heterociclo (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un heterociclo de 3-7 miembros, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo
- 15 alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento.
- La expresión "heterociclocarbonilo (C₃-C₇)", como se usa en el presente documento, significa un heterociclo de 3-7 miembros, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento.
- La expresión "heterocicloxi (C₃-C₇)", como se usa en el presente documento, significa un heterociclo de 3-7 miembros, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de
- 20 oxígeno.
- El término "hidroxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo -OH.
- La expresión "hidroxialcoxi (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo hidroxi, como se define en el presente documento, que está unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi
- 25 (C₁-C₆), como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialcoxi (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2,3-dihidroxipentoxi y 2-etil-4-hidroxihexoxi.
- La expresión "hidroxialquilo (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo hidroxi, como se define en el presente documento, que está unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo
- 30 (C₁-C₆), como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo y 2-etil-4-hidroxihexilo.
- El término "mercapto", como se usa en el presente documento, significa un grupo -SH.
- El término "nitro", como se usa en el presente documento, significa un grupo -NO₂.
- La expresión "grupo protector de nitrógeno", como se usa en el presente documento, significa aquellos grupos
- 35 destinados a proteger un grupo amino frente a reacciones indeseables durante procedimientos sintéticos. Los ejemplos representativos de un grupo protector de nitrógeno incluyen, pero sin limitación, acetilo, benzoilo, bencilo, benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, fenilsulfonilo, pivaloilo, *terc*-butoxicarbonilo (Boc), *terc*-butilacetilo, etiloxicarbonilo, trifluoroacetilo, trifenilmetilo (trilito), *terc*-butildimetilsilano y triisopropilsilano.
- El término "NR_ER_F", como se usa en el presente documento, significa dos grupos, R_E y R_F, que están unidos al resto
- 40 molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. R_E y R_F son cada uno independientemente H o alquilo (C₁-C₆). Los ejemplos representativos de NR_ER_F incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, dimetilamino y etilmetilamino.
- El término "(NR_ER_F)carbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo NR_ER_F, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_ER_F)carbonilo, pero sin limitación, aminocarbonilo,
- 45 (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.
- El término "NR_GR_H", como se usa en el presente documento, significa dos grupos, R_G y R_H, que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. R_G y R_H son cada uno independientemente H, alquilo (C₁-C₆) o alquilcarbonilo (C₁-C₆). Los ejemplos representativos de NR_GR_H incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, dimetilamino, etilmetilamino, acetamido, propionamido e isobutiramido.
- 50 El término "(NR_GR_H)carbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo NR_GR_H, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_GR_H)carbonilo incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

El término "NR_JR_K", como se usa en el presente documento, significa dos grupos, R_J y R_K, que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. R_J y R_K son cada uno independientemente H o alquilo (C₁-C₆). Los ejemplos representativos de NR_JR_K incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, dimetilamino y etilmetilamino.

- 5 El término "(NR_JR_K)carbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo NR_JR_K, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_JR_K)carbonilo incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

- 10 El término "NR_MR_N", como se usa en el presente documento, significa dos grupos, R_M y R_N, que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. R_M y R_N son cada uno independientemente H, alquilo (C₁-C₆) o alquilcarbonilo (C₁-C₆); o R_M y R_N, junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3 a 8 miembros. Los ejemplos representativos de NR_MR_N incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, dimetilamino, etilmetilamino, aziridinilo, azetidínulo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo y azocanilo.

- 15 La expresión "NR_MR_Nalcoxi (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un grupo NR_MR_N, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento.

La expresión "NR_MR_Nalquilo (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un grupo NR_MR_N, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento.

- 20 El término "(NR_MR_N)carbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo NR_MR_N, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_MR_N)carbonilo incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

- 25 La expresión "(NR_MR_N)carbonil-alcoxi (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un grupo (NR_MR_N)carbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento.

La expresión "(NR_MR_N)carbonil-alquilo (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un grupo (NR_MR_N)carbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento.

- 30 El término "tautómero", como se usa en el presente documento, significa un desplazamiento de protón desde un átomo de una molécula hasta otro átomo de la misma molécula, en el que dos o más compuestos estructuralmente distintos están en equilibrio entre sí. Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de tautómeros. La presente invención contempla tautómeros debidos a desplazamientos de protón desde un átomo a otro átomo de la misma molécula que generan dos o más compuestos distintos que están en equilibrio entre sí.

- 35 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que: (i) trata la enfermedad, afección, o trastorno concreto, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno concreto, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno concreto descrito en el presente documento.

- 40 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables obtenidas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Por "sal farmacéuticamente aceptable" se pretende aquellas sales que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y están de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica.

- 45 Por ejemplo, S. M. Berge y col. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:1-19. Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la presente invención o por separado haciendo reaccionar una base libre (nitrógeno básico) con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales de adición de ácidos representativas incluyen, pero sin limitación, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato,

- 50 alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. También, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquilsulfatos como dimetil, dietil, dibutil y diamilsulfatos; haluros de cadena

- 55 larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo como bromuros de bencilo y fenitilo y otros. Así se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables

incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de estereoisómeros en los que están presentes centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes en torno al átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" usados en el presente documento son configuraciones según se definen las Recomendaciones de la IUPAC de 1974 para la Sección E, Estereoquímica Fundamental, Pure Appl. Chem., (1976), 45: 13-30. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos y se incluyen específicamente dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de compuestos de la presente invención pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros asimétricos o quirales o mediante preparación de mezclas racémicas, seguido de resolución bien conocidas para los expertos en la materia. Los procedimientos de resolución incluyen, pero sin limitación, (1) unión de un auxiliar quiral a una mezcla de enantiómeros, separación de la mezcla de diastereómeros resultante mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría torsional debido a rotación restringida en torno a un enlace simple asimétrico, por ejemplo debido a un impedimento estérico o tensión de anillo, puede permitir la separación de conformeros diferentes. Los compuestos de la presente invención incluyen además cada isómero conformacional de compuestos de Fórmula (I) y mezclas de los mismos.

En los compuestos de la presente invención pueden existir tautómeros y se incluyen específicamente dentro del alcance de la presente invención. La presente invención contempla tautómeros debidos a desplazamientos de protón desde un átomo a otro átomo de la misma molécula que generan dos o más compuestos que están en equilibrio entre sí.

Los compuestos de la presente invención pueden aislarse y usarse *per se* o en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con la presente invención, los compuestos con múltiples átomos de nitrógeno básicos pueden formar sales con un número variado de equivalentes ("eq.") de ácido. Se entenderá por los profesionales que todas estas sales están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en más de una forma cristalina. Los polimorfos de compuestos de Fórmula I-IX y sales de los mismos (incluyendo solvatos e hidratos) forman parte de esta invención y pueden prepararse mediante cristalización de un compuesto de la presente invención en diferentes condiciones. Por ejemplo, usando diferentes disolventes o diferentes mezclas de disolventes para la recristalización; cristalización a diferentes temperaturas; diversos modos de enfriamiento, que varían desde enfriamiento muy rápido a muy lento durante la cristalización. Los polimorfos también pueden obtenerse mediante calentamiento o fusión de un compuesto de la presente invención, seguido de enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos puede determinarse mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) de sonda sólida, espectroscopía infrarroja (IR), calorimetría de barrido diferencial, difracción de rayos X de polvo u otras de tales técnicas.

Esta invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los descritos por la Fórmula I-IX, salvo por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre y flúor, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , ^{129}I y ^{18}F , respectivamente. Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución en tejidos de fármaco y/o sustrato. Se prefieren particularmente isótopos tritados (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^2H), puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o necesidad de una dosificación inferior y, por tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. Pueden prepararse compuestos marcados isotópicamente de la presente invención generalmente realizando los procedimientos desvelados en los esquemas y/o en los Ejemplos posteriores, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos mejorados mediante la activación de AMPK. Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la presente invención (incluidas las composiciones y procedimientos usados en el presente documento) también se pueden usar en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros hidrosolubles y/o hinchables en agua, materiales hidrofílicos o hidrofóbicos, gelatina, aceites, disolventes, agua, y similares. El vehículo, diluyente o excipiente concreto usado dependerá de los medios y el fin para el cual el compuesto de la presente invención se esté aplicando. En general, los disolventes se seleccionan sobre la base de los disolventes reconocidos por los expertos en la técnica como seguros (GRAS) para su administración a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polialquilenglicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc., y mezclas de los mismos. Las formulaciones puede también incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes suspensores, conservantes, antioxidantes, agentes enmascarantes, sustancias deslizantes, adyuvantes, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos, para proporcionar una presentación elegante de fármaco (Es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, para su uso en la preparación de un medicamento).

Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos convencionales de disolución y mezclado. Por ejemplo, la sustancia farmacéutica bruta (es decir, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de formación de complejos conocido) en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. La velocidad de disolución de los compuestos poco solubles en agua puede potenciarse mediante el uso de una dispersión secada por pulverización, tal como las descritas por Takeuchi, H. y col. en "Enhancement of the dissolution rate of a poorly water-soluble drug (tolbutamide) by a spray-drying solvent deposition method and disintegrants" J. Pharm. Pharmacol., 39, 769-773 (1987); y el documento EP0901786 B1 (US2002/009494), incorporado en el presente documento por referencia. Normalmente, el compuesto de la presente invención se formula en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosificación de fácil control del fármaco y para dar al paciente un producto elegante y de fácil manipulación.

Las composiciones farmacéuticas también incluyen solvatos e hidratos de los compuestos de la presente invención. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto representado por la Fórmula (I) - (IX), incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas de disolvente son las que se usan habitualmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, etilenglicol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua. Los solvatos y/o hidratos existen, preferentemente, en forma cristalina. Se pueden usar otros disolventes como solvatos intermedios en la preparación de solvatos más deseables, tales como metanol, éter metílico de t-butilo, acetato de etilo, acetato de metilo, (S)-propilenglicol, (R)-propilenglicol, 1,4-butanodiol, y similares.

La composición (o formulación) farmacéutica para aplicación se puede envasar en diversas formas dependiendo del procedimiento usado para administrar el fármaco. En general, un artículo para distribución incluye un recipiente en el que se ha depositado la formulación farmacéutica en una forma adecuada. Los recipientes adecuados son bien conocidos para los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y de cristal), bolsitas, ampollas, bolsas de plástico, cilindros de metal y similares. El recipiente puede también incluir un ensamblaje a prueba de manipulaciones para prevenir el acceso inconveniente a los contenidos del envase. De forma adicional, el recipiente tiene depositado en su interior una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta puede también incluir advertencias adecuadas.

Los conjugados de la presente invención se pueden usar en un procedimiento de tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos activados por la activación de la AMPK en un animal, particularmente seres humanos, que incluye administrar al animal o ser humano que necesita tal tratamiento un tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica de la presente invención que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El procedimiento es particularmente útil para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos que se benefician de la activación de AMPK.

Un aspecto es el tratamiento de la obesidad y trastornos relacionados con la obesidad (por ejemplo, sobrepeso, ganancia de peso, o mantenimiento del peso). La obesidad y el sobrepeso se definen generalmente por el índice de masa corporal (IMC), que se correlaciona con la grasa corporal total y estima el riesgo relativo de la enfermedad. El IMC se calcula con el peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados (kg/m^2). El sobrepeso se define típicamente como un IMC de 25-29,9 kg/m^2 , y la obesidad se define típicamente como un IMC de 30 kg/m^2 . Véase, por ejemplo, National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, CD: U.S. Department of Health and Human Services, NIH publication no. 98-4083 (1998).

Otro aspecto es el tratamiento (por ejemplo, el retraso de la progresión o inicio) de diabetes o trastornos relacionados con la diabetes, incluyendo diabetes tipo 1 y tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, y complicaciones diabéticas, tales como aterosclerosis, enfermedad coronaria,

accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, nefropatía, hipertensión, neuropatía y retinopatía.

Otro aspecto más es el tratamiento de enfermedades concomitantes con obesidad, tales como el síndrome metabólico. El síndrome metabólico incluye enfermedades, afecciones y trastornos tales como dislipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo 2), enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca. Para obtener información más detallada sobre el síndrome metabólico, véase, por ejemplo, Zimmet, P.Z., y col., "The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth - Where Does the International Diabetes Federation Stand?," *Diabetes & Endocrinology*, 7(2), (2005); y Alberti, K.G., y col., "The Metabolic Syndrome - A New Worldwide Definition," *Lancet*, 366, 1059-62 (2005). Preferentemente, la administración de los compuestos de la presente invención proporciona una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en al menos un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, tal como disminución de la leptina plasmática, proteína C reactiva (CRP) y/o colesterol, en comparación con un control vehículo que no contiene fármaco. La administración de compuestos de la presente invención también puede proporcionar una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en los niveles de glucosa en suero.

Otro aspecto más de la invención está el tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y la resistencia a la insulina.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la presente invención formulados junto con uno o más vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse especialmente para administración oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral, o para administración rectal.

Los compuestos de la presente invención o las composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden administrar a seres humanos y a otros mamíferos por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, ungüentos o gotas), bucal o como pulverizador oral o nasal. El término "por vía parenteral", tal como se usa en el presente documento, se refiere a modos de administración que incluyen inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea, intraarticular e infusión.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral comprenden soluciones, acuosas o no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles farmacéuticamente aceptables y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables como oleato de etilo. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos,

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede estar asegurada por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorbutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede efectuar mediante el uso de agentes retardantes de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco por inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con mala solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Suspensiones además de los principios activos, pueden contener agentes suspensores, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto, y mezclas de los mismos.

Para un adulto normal humano que tiene un peso corporal de aproximadamente 100 kg, típicamente es suficiente una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 5,0 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg. Sin embargo, puede requerirse cierta variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y el peso del sujeto que se está tratando, la vía de administración deseada, el compuesto particular que se administra y similares. La determinación de los intervalos de dosificación y las dosificaciones óptimas para un paciente concreto está bien dentro de la capacidad de un experto en la técnica que tenga el beneficio de la presente divulgación. También se observa que los compuestos de la presente invención se pueden usar en formulaciones de liberación sostenida, liberación controlada y liberación retardada, cuyas formas también son conocidas para un experto versado en la materia.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar junto con otros agentes farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos descritos en el presente documento. Por lo tanto, también se proporcionan procedimientos de tratamiento que incluyen administrar compuestos de la presente invención en combinación con otros agentes farmacéuticos. Agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes antiobesidad (incluidos supresores del apetito), agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes hipolipemiantes y agentes hipotensores.

Dichos agentes hipolipemiantes adecuados que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, los descritos en la página 30, línea 20 a página 31, línea 30 del documento WO 2011005611. Los agentes hipolipemiantes incluyen secuestrantes de ácidos biliares, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la HMG-CoA sintasa, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de la acil coenzima A-colesterol acil transferasa (ACAT), inhibidores de la CETP, inhibidores de la escualeno sintetasa, agonistas de PPAR α , moduladores de los receptores de FXR, moduladores de los receptores de LXR, inhibidores de la síntesis de lipoproteínas, Inhibidores del sistema renina-angiotensina, agonistas parciales de PPAR δ , inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, agonistas de PPAR γ , inhibidores de la síntesis de triglicéridos, inhibidores del transporte de triglicéridos microsomales, moduladores de la transcripción, inhibidores de la escualeno epoxidasa, inductores de los receptores de lipoproteínas de baja densidad, inhibidores de la agregación plaquetaria, inhibidores de la 5-LO o FLAP, niacina unida a cromo y otros agentes que afectan a la composición lipídica.

Los agentes hipotensores adecuados que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, los descritos en la página 31, línea 31 a página 32, línea 18 del documento WO 2011005611. Los agentes hipotensores incluyen diuréticos, bloqueantes beta-adrenérgicos, bloqueadores de canales de calcio, Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), inhibidores de la endopeptidasa neutra, antagonistas de la endotelina, vasodilatadores, antagonistas del receptor de la angiotensina II, bloqueantes α/β adrenérgicos, bloqueantes alfa 1, bloqueantes alfa 2, inhibidores de la aldosterona, inhibidores del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de la renina y agentes de unión a la angiotensina-2.

Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen un inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa (ACC), tal como los descritos en los documentos WO2009144554, WO2003072197, WO2009144555 y WO2008065508, un inhibidor de la diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT-1), como los descritos en los documentos WO09016462 o WO2010086820, AZD7687 o LCQ908, un inhibidor de la diacilglicerol O-aciltransferasa 2 (DGAT-2), inhibidores de la monoacilglicerol O-aciltransferasa, Inhibidores -10 de la fosfodiesterasa (PDE), un activador de la AMPK, una sulfonilurea (por ejemplo, acetohexamida, clorpropamida, diabinesa, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida, y tolbutamida), una meglitinida, un inhibidor de la α -amilasa (por ejemplo, tendamistat, trestatina y AL-3688), un inhibidor de α - glucósido (por ejemplo, acarbosa), un inhibidor de la α - glucosidasa (por ejemplo, adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q, y salbostatina), un agonista de PPAR γ (por ejemplo, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona), un agonista de PPAR α/γ (por ejemplo, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-219994), una biguanida (por ejemplo, metformina), un modulador del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), tal como un agonista (por ejemplo, exendina-3 y exendina-4), liraglutida, albiglutida, exenatida (Byetta®), albiglutida, taspoglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, NN-9924, TTP-054, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) (por ejemplo, trodusquemina, extracto de hirtiosal, y compuestos divulgados por Zhang, S., y col., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)), inhibidor de SIRT-1 (por ejemplo, resveratrol, GSK2245840 o GSK184072), un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, los del documento WO2005116014, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina y saxagliptina), un secretagogo de la insulina, un inhibidor de la oxidación de los ácidos grasos, un antagonista A2, un inhibidor de la c-jun amino-terminal quinasa (JNK), activadores de la glucoquinasa (GKa), tales como los descritos en los documentos WO2010103437, WO2010103438, WO2010013161, WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 o GKM-001, insulina, un mimético de la insulina, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa (por ejemplo, GSK1362885), un agonista del receptor de VPAC2, inhibidores de SGLT2, como los descritos en E. C. Chao y col. Nature Reviews Drug Discovery 9, 551-559 (July 2010) incluyendo dapagliflozina, canagliflozina, BI-10733, tofogliflozina (CSG452), ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 y LX4211 así como los del documento WO2010023594, un modulador del receptor de glucagón, tales como los descritos en Demong, D.E. y col. Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008, 43, 119-137, moduladores de GPR119 en particular, agonistas, tales como los descritos en los documentos WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414, WO2010106457, Jones, R.M. y col. in Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170 (por ejemplo, MBX-2982, GSK1292263, APD597 y PSN821), Derivados o análogos de FGF 21, tales como los descritos en Kharitonkov, A. y col. y col., Current Opinion in Investigational Drugs 2009, 10(4)359-364, moduladores del receptor TGR5 (también denominado GPBAR1), en particular, agonistas, tales como los descritos en los documentos en Zhong, M., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10(4), 386-396 y INT777, agonistas de GPR40, tales como los descritos en los documentos en Medina, J.C., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 75-85, incluyendo, entre otros, TAK-875, moduladores de GPR120, en particular, agonistas, activadores de alta afinidad del receptor de ácido nicotínico (HM74A), e inhibidores de SGLT1, tales como GSK1614235. Se puede encontrar una lista adicional representativa de agentes antidiabéticos que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención, por ejemplo, en la página 28, línea 35 a página 30, línea 19 del documento WO 2011005611. Los agentes antidiabéticos preferidos son metformina e inhibidores de DPP - IV (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina,

dutogliptina, linagliptina y saxagliptina). Otros agentes antidiabéticos podrían incluir inhibidores o moduladores de las enzimas carnitina palmitoil transferasa, inhibidores de la fructosa 1,6-difosfatasa, inhibidores de la aldosa reductasa, inhibidores del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de TORC2, inhibidores de CCR2 y/o CCR5, inhibidores de las isoformas de PKC (por ejemplo, PKCa, PKCb, PKCg), Inhibidores de la ácido graso sintetasa, inhibidores de la serina palmitoil transferasa, moduladores de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteína de unión a retinol 4, receptor de glucocorticoides, receptores de somatostatina (por ejemplo, SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5), inhibidores o moduladores de PDHK2 o PDHK4, inhibidores de MAP4K4, moduladores de la familia IL1 incluyendo IL1 beta, moduladores de RXRalfa. Además, los agentes antidiabéticos adecuados incluyen mecanismos enumerados por Carpino, P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20(12), 1627-51.

Los agentes antiobesidad adecuados (algunos de los cuales pueden actuar también como agentes antidiabéticos) incluyen inhibidores de la 11 β -hidroxi esteroide deshidrogenasa-1 (11 β -HSD tipo 1), inhibidores de la estearoil-CoA desaturasa-1 (SCD-1), agonistas del MCR-4, agonistas de colecistoquinina A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de monoamina (tal como sibutramina), agentes simpaticomiméticos, agonistas β_3 adrenérgicos, agonistas dopaminérgicos (tales como bromocriptina), análogos de hormona estimulante de melanocitos, agonistas de 5HT2c, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de la leptina, agonistas de la leptina, antagonistas de la galanina, inhibidores de la lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, es decir, orlistat), agentes anorexígenos (tales como un agonista de la bombesina), antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, antagonistas de NPY Y5, tales como velneperit), PYY₃₋₃₆ (incluyendo análogos del mismo), modulador de BRS3, antagonistas mixtos de subtipos de receptores opiáceos, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o un análogo de la misma, agonistas o antagonistas de glucocorticoides, antagonistas de orexina, agonistas del péptido 1 similar al glucagón, factores neurotróficos ciliares (tales como Axokine™ disponible en Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY and Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), inhibidores de proteína relacionada con agouti humano (AGRP), antagonistas o agonistas inversos de la histamina 3, agonistas de neuromedina U, inhibidores de MTP/ApoB (por ejemplo, inhibidores de MTP selectivos para el intestino, tales como dirilotapida, JTT130, Usistapida, SLx4090), antagonistas opioides, moduladores de los receptores de opioides mu, incluyendo, aunque no de forma limitante, GSK1521498, inhibidores de MetAp2, incluyendo, aunque no de forma limitante, ZGN-433, agentes con actividad moduladora mixta en 2 o más de los receptores de glucagón, GIP y GLP1, tal como MAR-701 o ZP2929, Inhibidores del transportador de norepinefrina, agonistas inversos/ antagonista del receptor cannabinoide-1, agonistas/antagonistas de la grelina, oxintomodulina y análogos, inhibidores de la captación de monoamina, tales como, pero sin limitación, tesofensina, un antagonista de orexina, agentes de combinación (tales como bupropión más zonisamida, pramlintida más metreleptina, bupropión más naltrexona, fentermina más topiramato), y similares.

Los agentes antiobesidad preferidos para uso en los aspectos de combinación de la presente invención incluyen inhibidores de MTP selectivos para el intestino (por ejemplo, dirilotapida, mitratapida y implitapida, R56918 (n.º CAS 403987) y n.º CAS 913541-47-6), agonistas de CCKa (por ejemplo, N-bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]jazu- len-6-il]-N-isopropil-acetamida descritos en la publicación PCT n.º WO 2005/116034 o la publicación de Estados Unidos n.º 2005-0267100 A1), agonistas de 5HT2c (por ejemplo, lorcaserina), agonistas de MCR4 (por ejemplo, compuestos descritos en el documento US 6.818.658), inhibidor de la lipasa (por ejemplo, Cetilistat), PYY₃₋₃₆ (como se usa en el presente documento "PYY₃₋₃₆" incluye análogos, tal como PYY₃₋₃₆ pegilado, por ejemplo, los descritos en la publicación de Estados Unidos 2006/0178501. antagonistas de opioides (por ejemplo, naltrexona), oleoil-estrona (Nº CAS. 180003-17-2), obina- pitida (TM30338), pramlintida (Symlin®), tesofensina (NS2330), leptina, bromocriptina, orlistat, AOD-9604 (n.º CAS 221231-10-3) y sibutramina. Preferentemente, los compuestos de la presente invención y las terapias de combinación se administran junto con ejercicio y una dieta sensible.

Las abreviaturas que se han utilizado en las descripciones de los esquemas y los ejemplos que siguen son: n - BuLi para n - butil-litio; DMAP para 4-dimetilaminopiridina; DME para dimetoxietano; DMF para N, N - dimetilformamida; EtOAc para acetato de etilo; LAH para hidruro de litio-aluminio; MeOH para metanol; TFA para ácido trifluoroacético; y THF para tetrahidrofurano.

La presente invención abarca compuestos de fórmula (I), cuando se preparan mediante procedimientos sintéticos o mediante procesos metabólicos. La preparación de los compuestos de la invención incluye los que se producen en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o procedimientos que se producen *in vitro*.

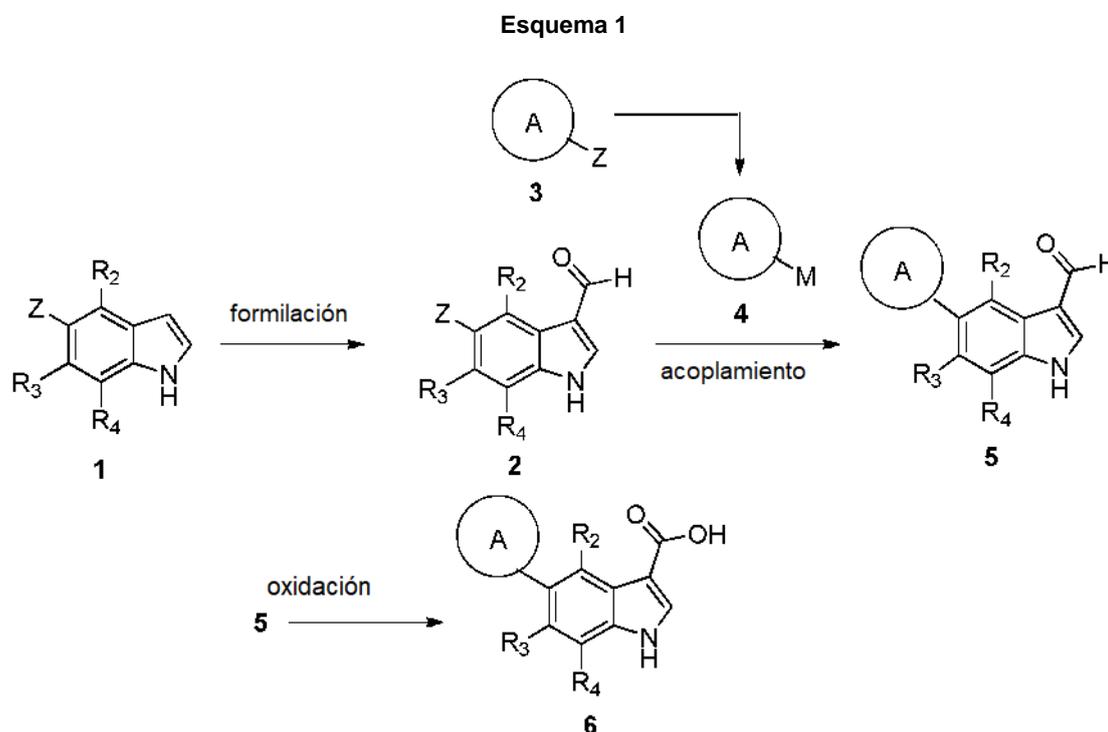
Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los que son bien conocidos en las artes químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida están generalmente disponibles de fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia (por ejemplo, preparados por procedimientos descritos de un modo general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, Nueva York (ed. 1967-1999) o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también disponible mediante la base de datos en línea de Beilstein)).

Para fines ilustrativos, los esquemas de reacción representados más adelante proporcionan rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como intermedios para preparar compuestos de la presente invención. Para una descripción más detallada de etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos

posterior. Los expertos en la materia apreciarán que pueden usarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se representan en los esquemas y se describen más adelante reactivos y materiales de partida específicos, pueden sustituirse por otros reactivos y materiales de partida para proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los procedimientos que se describen más adelante pueden modificarse adicionalmente a la luz de la presente divulgación usando procedimientos químicos convencionales bien conocidos para los expertos en la materia.

En la preparación de compuestos de la presente invención puede ser necesaria la protección de funcionales remotas, tales como ácidos carboxílicos, aminas y/o grupos hidroxilo de intermedios. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los procedimientos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-PG) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). De forma similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados (O-PG) incluyen, por ejemplo, alilo, acetilo, sililo, bencilo, para-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores de ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, tales como metilo, etilo, propilo y *tert*-butilo. La necesidad de tal protección se determina fácilmente por un experto en la materia. para una descripción general de grupos protectores y sus usos, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

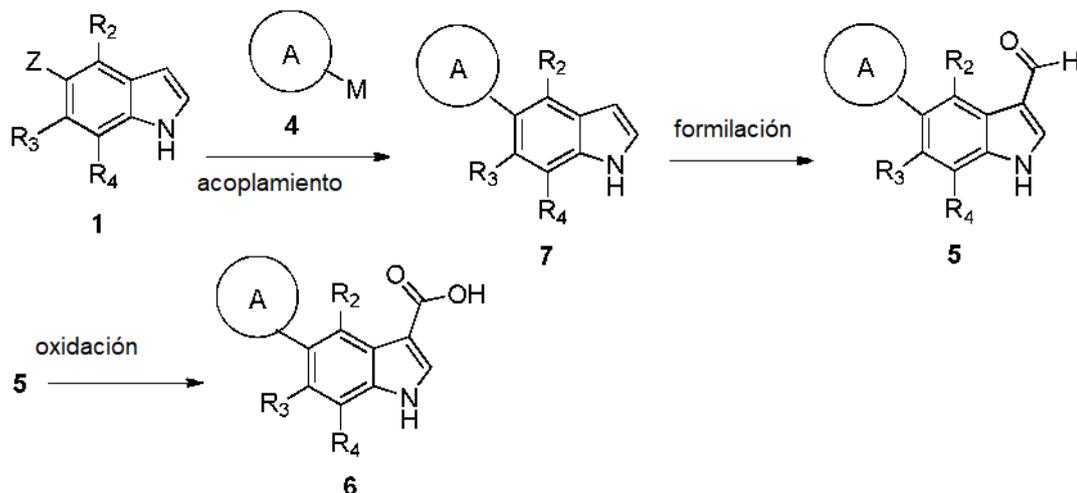
Los Esquemas 1 a 10 indican los procedimientos generales útiles para la preparación de compuestos de la presente invención. Debe entenderse, sin embargo, que la invención, según se describe por completo en el presente documento y según se enumera en las reivindicaciones, no está destinada limitarse por los detalles de los siguientes esquemas o modos de preparación.



Los ácidos de indol de la fórmula general 6, en la que R_2 , R_3 , R_4 y A son como se definen en la Fórmula (I) de la sección de Sumario en el presente documento, pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema 1. Los indoles de la fórmula general 1, en la que Z es Cl, Br, I, triflato, mesilato o tosilato (adquiridos o preparados usando una metodología sintética general a la encontrada en Chem. Rev. 2006, 106, 2875) pueden formilarse con reactivos, tales como cloruro de *N,N*-dimetilformiminio (adquirido o preparado *in situ* con dimetilformamida y un agente de activación, tal como oxiclorigenato de fósforo o cloruro de oxalilo a temperaturas que varían de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $120\text{ }^\circ\text{C}$) para proporcionar compuestos de fórmula general 2. Los compuestos de arilo y heteroarilo de fórmula general 3 (Z es Cl, Br, I, triflato, mesilato o tosilato), adquiridos o sintetizados usando procedimientos conocidos, pueden activarse para proporcionar compuestos de fórmula general 4, en el que M es boro, cinc, estaño, magnesio, indio o silicio, usando un reactivo de activación adecuado, incluyendo, pero sin limitación, dialcoxiboranos, compuestos de bisboro, haluros de tributilestaño, haluros de isopropilmagnesio o polvo de cinc y sales. Los compuestos de la fórmula general 2 y 4 pueden acoplarse usando una diversidad de catalizadores de paladio y níquel con una diversidad de ligandos o sin ligandos (tal como $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, tetraquitrifenilfosfina paladio, acetato de paladio (II), Pd_2dba^3 o similares) a temperaturas que varían de $25\text{ }^\circ\text{C}$ a $120\text{ }^\circ\text{C}$ con calentamiento convencional o con calentamiento de microondas durante 15 minutos a 24 horas. La oxidación de compuestos de la fórmula general 5 para proporcionar compuestos

de la fórmula general 6 puede realizarse con clorito sódico, permanganato potásico o similares, a menudo con presencia de un eliminador de ion cloronio, tal como 2-metil-2-buteno.

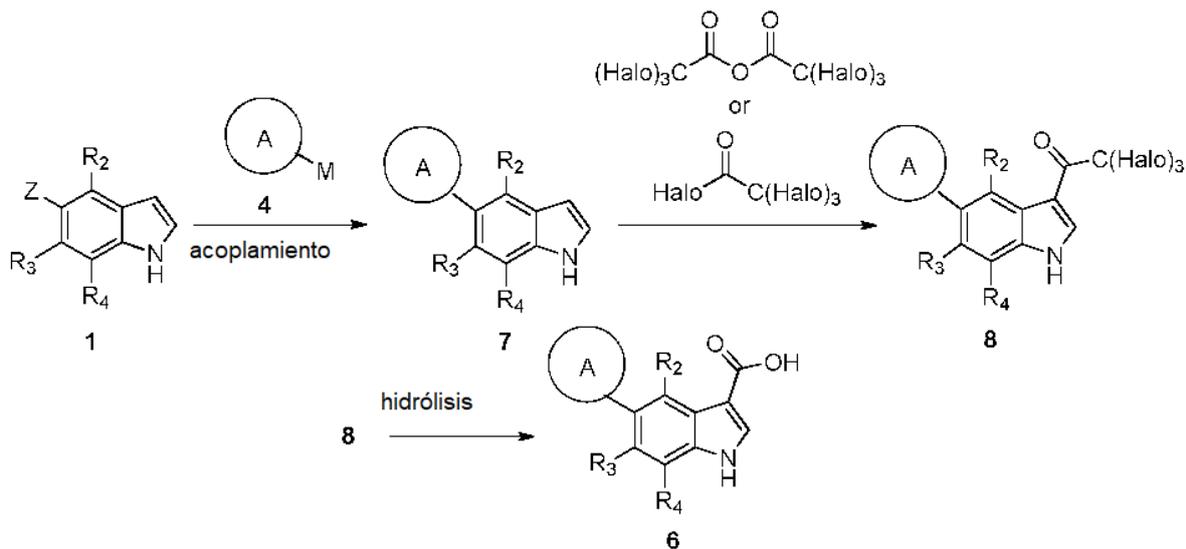
Esquema 2



- 5 Como alternativa, en el Esquema 2, los compuestos de fórmula general 6, en la que R_2 , R_3 , R_4 y A son como se definen en la Fórmula (I) de la sección de Sumario en el presente documento, pueden prepararse cambiando la secuencia de reacciones develada en el Esquema 1. Los indoles de fórmula general 1 pueden acoplarse a compuestos de arilo o heteroarilo de fórmula general 4 para proporcionar indoles de fórmula general 7 que pueden formilarse y oxidarse como se describe en el Esquema 1 para proporcionar indoles de la fórmula general 6.

10

Esquema 3

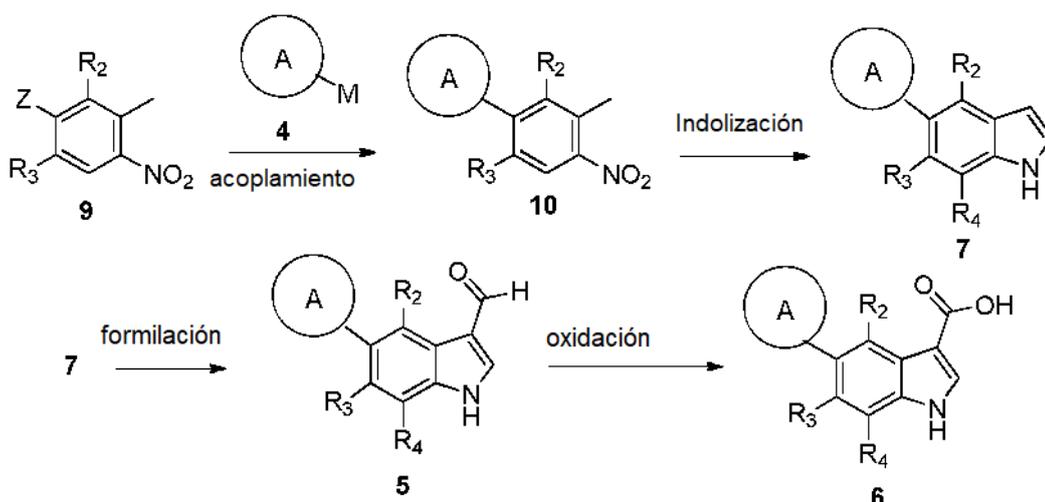


15

Los ácidos de indol de la fórmula general 6, en la que R_2 , R_3 , R_4 y A son como se definen en la Fórmula (I) de la sección de Sumario en el presente documento, pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema 3. Los compuestos de la fórmula general 1 y 4 pueden acoplarse de una manera análoga a la descrita en el Esquema 1 para proporcionar indoles de la fórmula general 7. Los indoles de la fórmula general 7 pueden acilarse con una diversidad de reactivos incluyendo, pero sin limitación, cloruro de tricloroacetilo o anhídrido trifluoroacético para proporcionar indoles de la fórmula general 8. La hidrólisis del grupo trihalometano puede realizarse con un hidróxido de metal alcalino (hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio) o una base de carbonato (carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio) en una solución acuosa para proporcionar compuestos de la fórmula general 6.

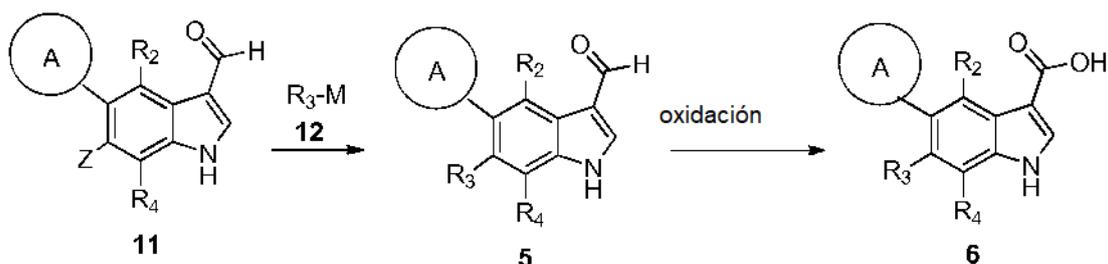
20

Esquema 4



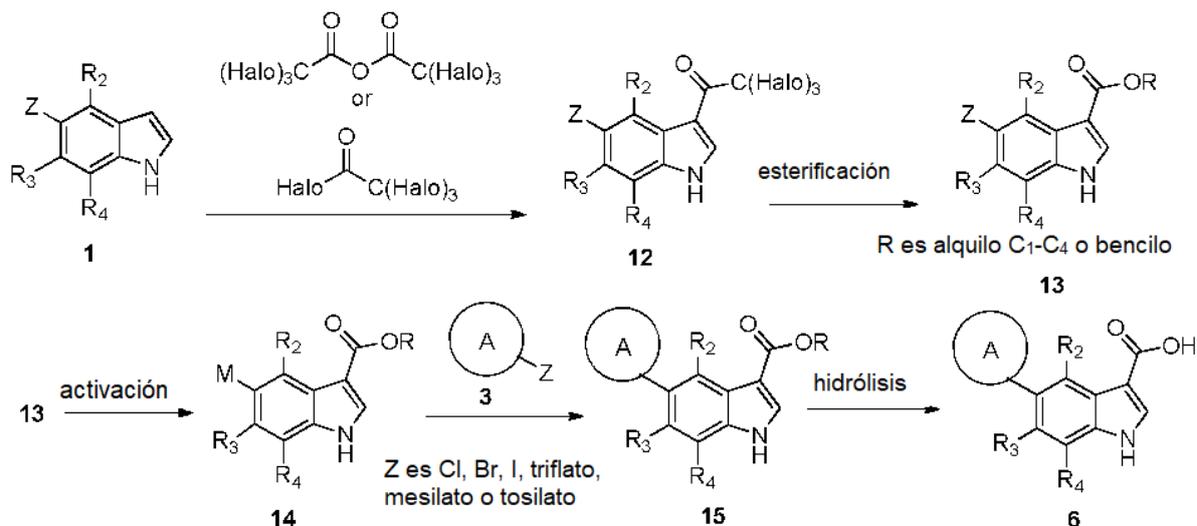
Los indoles de la fórmula general 6, en la que R_2 , R_3 , R_4 y A son como se definen en la Fórmula (I) de la sección de Sumario en el presente documento, pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema 4. Los compuestos de nitro de la fórmula general 9, en la que Z es Cl, Br, I, triflato, mesilato o tosilato, pueden acoplarse con compuestos de la fórmula general 4 usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 1 para proporcionar compuestos de la fórmula general 10. Los compuestos de nitro de la fórmula general 10 pueden tratarse con dimetilformamida-dimetilacetato, seguido de tratamiento con un agente reductor tal como paladio e hidrógeno, hierro en medios ácidos, cloruro de estaño (II) o similares, para proporcionar indoles de la fórmula general 7. Los indoles de la fórmula general 7 pueden formarse y oxidarse como se describe en el Esquema 1 para proporcionar indoles de la fórmula general 6.

Esquema 5



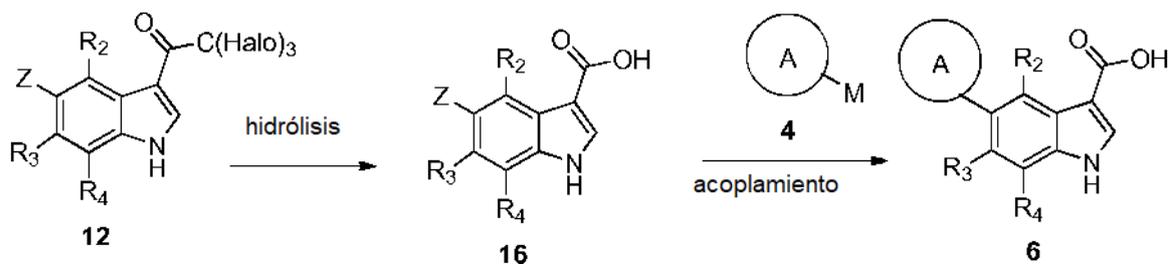
Los indoles de la fórmula general 6, en la que R_2 , R_3 , R_4 y A son como se definen en la Fórmula (I) de la sección de Sumario en el presente documento, pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema 5. Los indoles de la fórmula general 11, en la que Z es Cl, Br, I, triflato, mesilato o tosilato, pueden tratarse con un reactivo de alquil-metal de la fórmula general 12, en la que M es boro, silicio, estaño, cinc o similares, en presencia de un catalizador de metal (reactivos basados en paladio o níquel, tales como $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, tetraquitrifenilfosfina paladio, Pd_2dba_3 o acetato de paladio (II) con ligandos, tales como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina y otras trialquilfosfinas y triarilfosfinas) para proporcionar indoles de la fórmula general 5. Los indoles de la fórmula general 5 pueden oxidarse como se describe en el Esquema 1 para proporcionar compuestos de fórmula general 6.

Esquema 6



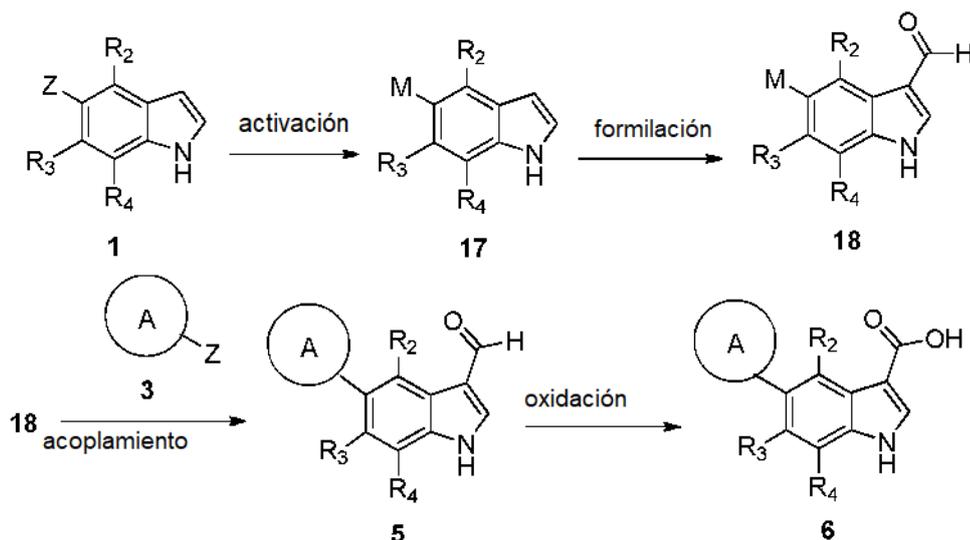
Los indoles de la fórmula general 6, en la que R_2 , R_3 , R_4 y A son como se definen en la Fórmula (I) de la sección de Sumario en el presente documento, pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema 6. Los indoles de la fórmula general 1, en la que Z es Cl, Br, I, triflato, mesilato o tosilato, pueden tratarse con un reactivo de acilación, tal como cloruro de tricloroacetilo o anhídrido trifluoroacético para proporcionar compuestos de la fórmula general 12. Los compuestos de la fórmula general 12 pueden tratarse con un alcohol, tal como metanol, etanol, isopropanol, *tert*-butanol o alcohol bencilico, en presencia de una base, tal como carbonato potásico, carbonato sódico, hidruro sódico, metal de sodio o similares, para proporcionar ésteres de la fórmula general 13. Los ésteres de la fórmula general 13 pueden tratarse con reactivos de activación incluyendo, pero sin limitación, dialcoxiboranos, compuestos de bisboronato, haluros de tributilestaño, haluros de isopropilmagnesio o polvo de cinc y sales, y similares, para proporcionar indoles activados de la fórmula general 14, en la que M es boro, cinc, estaño, magnesio, indio o silicio. Los compuestos de la fórmula general 3 y 14 pueden acoplarse para proporcionar compuestos de la fórmula general 15 usando una diversidad de catalizadores de paladio y níquel con una diversidad de ligandos o sin ligando (tal como PddppfCl₂, tetraquitrifenilfosfina paladio, acetato de paladio (II), Pd₂dba₃ u otros) a temperaturas que varían típicamente de 25 °C a 120 °C con calentamiento convencional o con irradiación de microondas, típicamente durante 15 minutos a 24 horas. Los compuestos de la fórmula general 15 pueden tratarse con reactivos básicos acuosos, tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, en disolventes, tales como metanol, etanol, isopropanol, dioxano o tetrahidrofurano, a temperaturas que varían de 25 a 100 °C para proporcionar compuestos de la fórmula general 6. Cuando R es *tert*-butilo, pueden usarse reactivos, tales como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético para efectuar la hidrólisis y proporcionar compuestos de la fórmula general 6.

Esquema 7



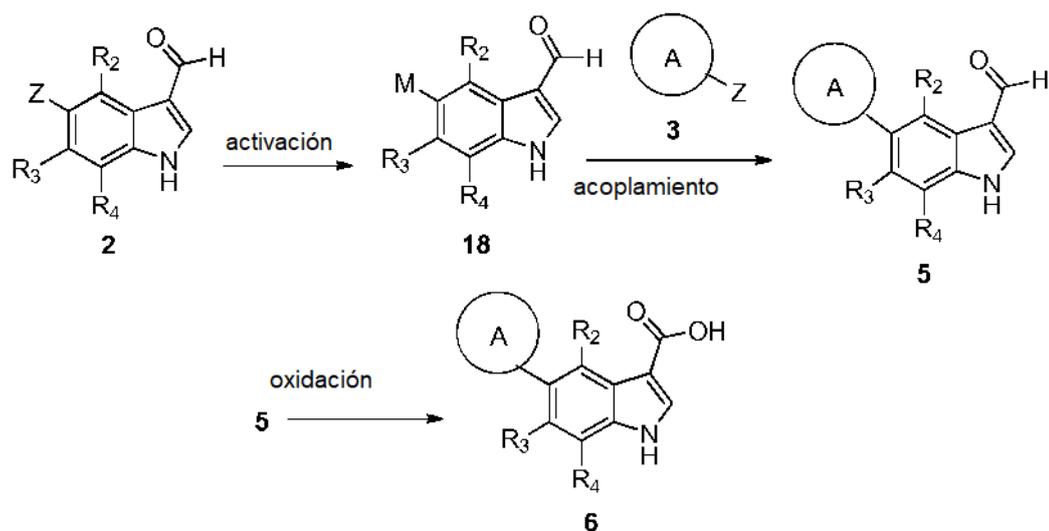
Los indoles de la fórmula general 6, en la que R_2 , R_3 , R_4 y A son como se definen en la Fórmula (I) de la sección de Sumario en el presente documento, pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema 7. Los indoles de la fórmula general 12, en la que Z es Cl, Br, I, triflato, mesilato o tosilato, pueden tratarse con una base acuosa, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en disolventes, tales como dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, éter dietílico o diclorometano, a temperaturas que varían de 0 °C a 100 °C, para proporcionar ácidos de indol de la fórmula general 16. Los compuestos de la fórmula general 16 pueden acoplarse a compuestos de la fórmula general 4 para proporcionar compuestos de la fórmula general 6 usando las condiciones/reactivos descritos en los Esquemas 1-6.

Esquema 8



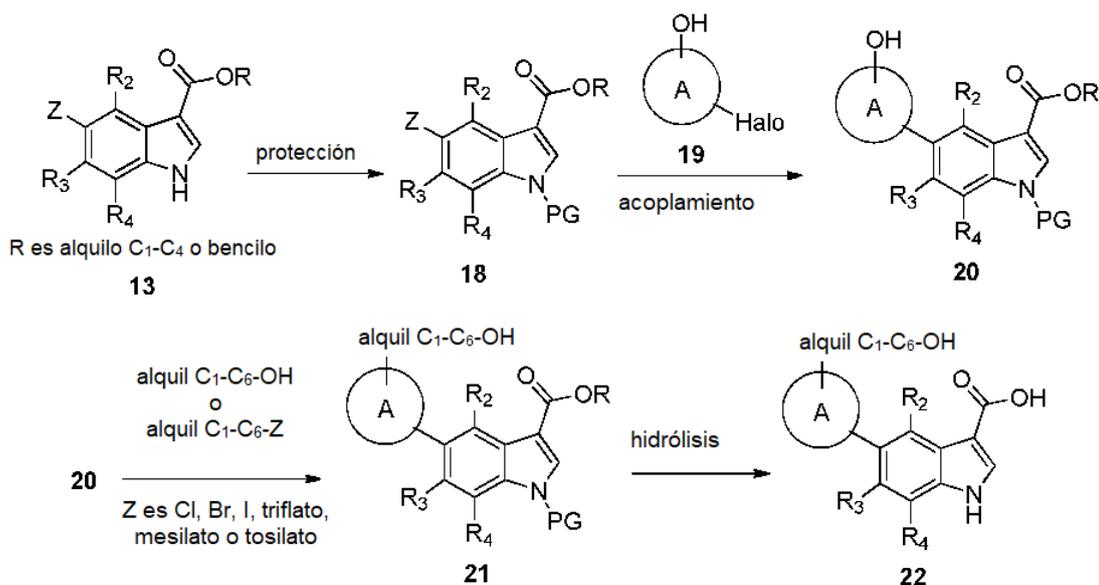
Los indoles de la fórmula general 6, en la que R_2 , R_3 , R_4 y A son como se definen en la Fórmula (I) de la sección de Sumario en el presente documento, pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema 8. Los indoles de la fórmula general 1, en la que Z es Cl, Br, I, triflato, mesilato o tosilato, pueden tratarse con dialcoxiboranos, compuestos de bisboronato, haluros de tributilestano, haluros de isopropilmagnesio, polvo de cinc y sales, o similares, para proporcionar indoles activados de la fórmula general 17, en la que M es boro, cinc, estaño, magnesio, indio o silicio. Los indoles de la fórmula general 17 pueden formarse, acoplarse a compuestos de la fórmula general 3 (Z es Cl, Br, I, triflato, mesilato o tosilato) y oxidarse usando condiciones/reactivos como se describe en los Esquemas 1-7 para proporcionar compuestos de la fórmula general 6.

Esquema 9



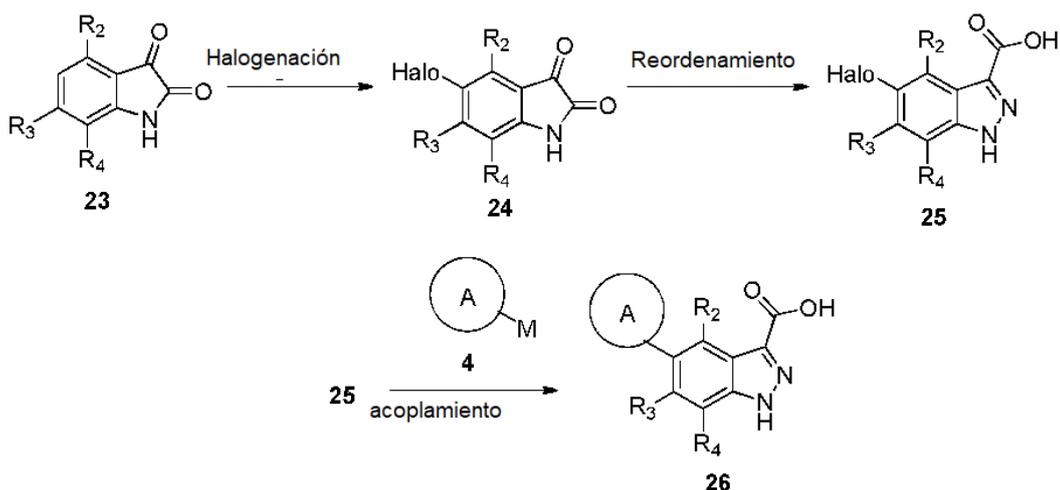
Los indoles de la fórmula general 6, en la que R_2 , R_3 , R_4 y A son como se definen en la Fórmula (I) de la sección de Sumario en el presente documento, pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema 9. Los indoles de la fórmula general 2, en la que Z es Cl, Br, I, triflato, mesilato o tosilato, pueden tratarse en las condiciones descritas en el Esquema 6 para proporcionar indoles activados de la fórmula general 18. Los compuestos de la fórmula general 18 y 3 pueden tratarse para condiciones de acoplamiento como se describen en el Esquema 1 y después oxidarse como se describe en el Esquema 1 para proporcionar indoles de la fórmula general 6.

Esquema 10



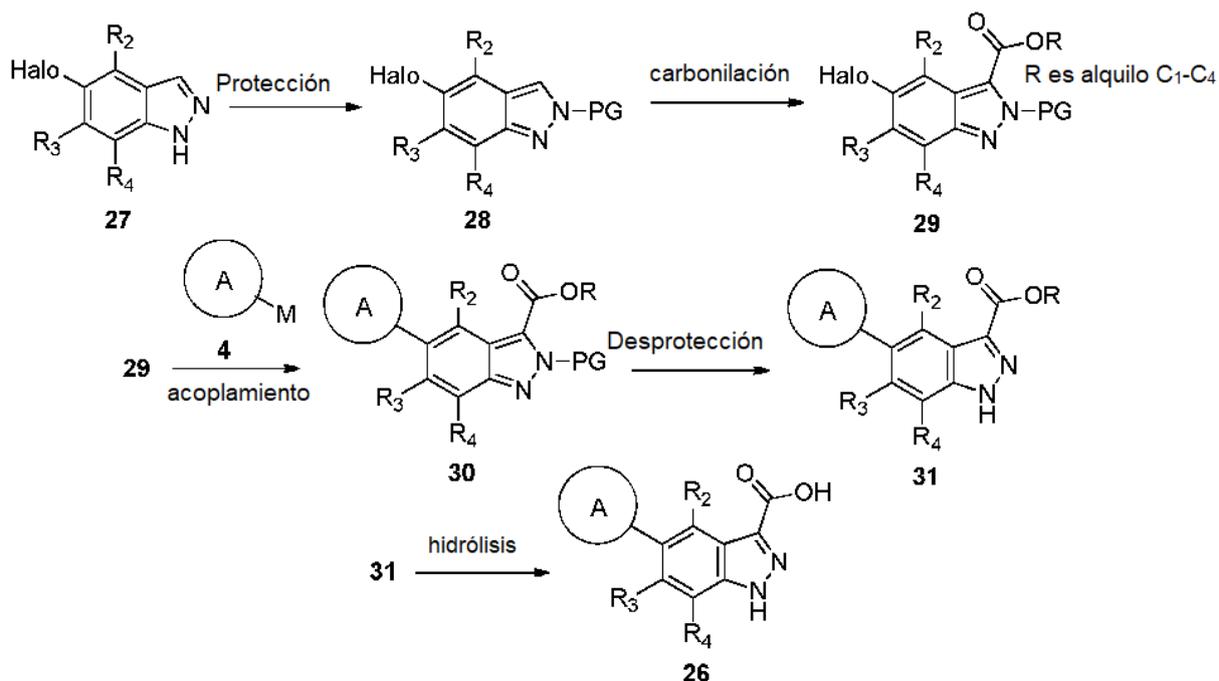
Los indoles de la fórmula general 22, en la que R₂, R₃, R₄ y A son como se definen en la Fórmula (I) de la sección de Sumario en el presente documento, pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema 10. Los indoles de la fórmula general 13, en la que Z es Cl, Br, I, triflato, mesilato o tosilato, pueden tratarse con un reactivo de protección de nitrógeno en presencia de *N,N*-dimetil-4-aminopiridina y una base (triethylamina o diisopropilamina) para proporcionar indoles de la fórmula general 18, en la que PG es un grupo protector de nitrógeno que incluye, pero sin limitación, *tert*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, etiloxicarbonilo u otros grupos protectores de formación de carbamato, acetato, pivaloilo u otras amidas, *tert*-butildimetilsilano, triisopropilsilano u otros grupos protectores basados en silicio. Los indoles protegidos de la fórmula general 18 pueden acoplarse con compuestos de la fórmula general 19 usando condiciones/reactivos descritos en los Esquemas 1-8 para proporcionar indoles de la fórmula general 20. Los compuestos de la fórmula general 20 pueden alquilarse en condiciones de Mitsunobu por tratamiento con un alcohol, un azodicarboxilato incluyendo, pero sin limitación, azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de di-*t*-butilo o azodicarboxilato de di-2-metoxietilo, y una trialkilfosfina incluyendo, pero sin limitación, tributilfosfina o trifenilfosfina (en un soporte de polímero o en solución) en disolventes, tales como THF, dioxano o 1,2-dimetoxietano, a temperaturas de 25 °C a 100 °C para proporcionar compuestos de la fórmula general 21. Como alternativa, los compuestos de la fórmula general 20 pueden alquilarse por tratamiento con reactivos de alquilación en presencia de una base (hidruro sódico, hidruro potásico, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato de cesio, triethylamina o diisopropilamina) para proporcionar compuestos de la fórmula general 21. Los compuestos de la fórmula general 21 pueden tratarse en condiciones de hidrólisis como se describe en el Esquema 7 para proporcionar indoles de la fórmula general 22.

Esquema 11



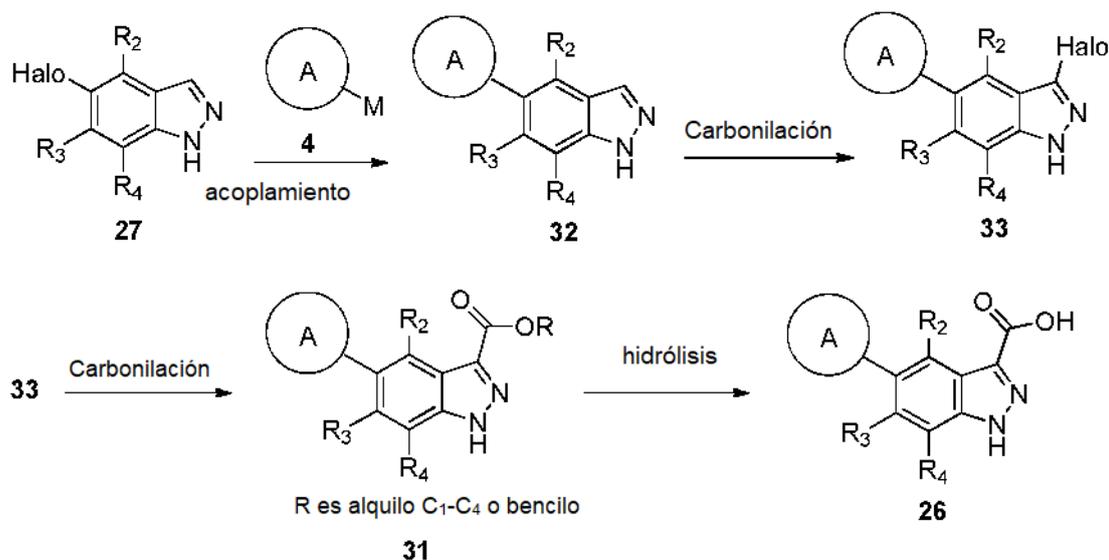
Los indazoles de la fórmula general 26, en la que R_2 , R_3 , R_4 y A son como se definen en la Fórmula (I) de la sección de Sumario en el presente documento, pueden sintetizarse como se ha mostrado anteriormente en el Esquema 11. Las isatinas disponibles en el mercado de la fórmula general 23 pueden tratarse con un reactivo de halogenación, tal como bromo, *N*-bromosuccinimida, tribromuro de piridinio, yodo, *N*-yodosuccinimida, cloro, *N*-clorosuccinimida o similares, en una diversidad de disolventes, incluyendo dimetilformamida, para proporcionar indazoles halogenados de la fórmula general 24. Después, puede realizarse una secuencia sintética de cuatro etapas, similar a los procedimientos encontrados en Synth. Comm. 2005, 35, 2681-2684, para proporcionar indazoles de la fórmula general 25. Estas cuatro etapas pueden ejecutarse en una secuencia o hacer etapa por etapa con aislamiento después de cada etapa a temperaturas que varían de 0 °C a temperatura ambiente. Los indazoles de la fórmula general 25 pueden acoplarse a compuestos de la fórmula general 4, en la que M es boro, cinc, estaño, magnesio, indio o silicio, usando los procedimientos descritos en el Esquema 1 para proporcionar indazoles de la fórmula general 26.

Esquema 12



Los indazoles de la fórmula general 26, en la que R_2 , R_3 , R_4 y A son como se definen en la Fórmula (I) de la sección de Sumario en el presente documento, pueden sintetizarse como se ha mostrado anteriormente en el Esquema 12. Los indazoles disponibles en el mercado de la fórmula general 27 pueden tratarse con reactivos de protección, tales como cloruro de trimetilsililoxietoximetilo (SEM) o similares para proporcionar indazoles de la fórmula general 28. La introducción de un grupo éster en la posición 3 puede efectuarse por tratamiento con un reactivo de metalación, tal como *n*-butillitio, *t*-butillitio, *s*-butillitio o similares, seguido de introducción de reactivos, tales como cloroformiato de etilo, dióxido de carbono u otros reactivos que generan dióxido de carbono para proporcionar indazoles de la fórmula general 29. Los compuestos de la fórmula general 29 pueden acoplarse con compuestos de la fórmula general 4 usando procedimientos como se describen en el Esquema 1 para proporcionar indazoles de la fórmula general 30. La desprotección del grupo protector puede realizarse con una diversidad de reactivos tanto ácidos como básicos, tales como cloruro de hidrógeno en metanol, etanol u otros disolventes, fluoruro de tetrabutilamonio, metóxido sódico, etóxido sódico o similares, para proporcionar indazoles de la fórmula general 31. La hidrólisis del éster puede realizarse de una manera similar a la descrita en el Esquema 6 para proporcionar los indazoles de la fórmula general 26.

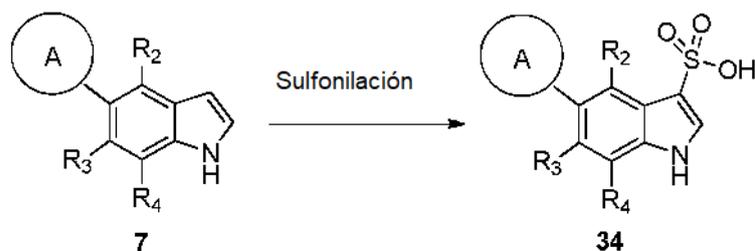
Esquema 13



Los indazoles de la fórmula general 26, en la que R₂, R₃, R₄ y A son como se definen en la Fórmula (I) de la sección de Sumario en el presente documento, pueden sintetizarse como se ha mostrado anteriormente en el Esquema 13.

5 Los indazoles de la fórmula general 27 pueden acoplarse con compuestos de la fórmula general 4 como se describe en el Esquema 1 para proporcionar indazoles de la fórmula general 32. La halogenación en la posición 3 de indazoles puede realizarse por tratamiento con una fuente de halógeno, tal como bromo, *N*-bromosuccinimida, tribromuro de piridinio, yodo, *N*-yodosuccinimida, cloro, *N*-clorosuccinimida o similares, en presencia de una base, tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidruro sódico en una diversidad de disolventes, incluyendo dimetilformamida para proporcionar haluros de la fórmula general 33. Los haluros de la fórmula general 33 pueden tratarse con un catalizador de paladio, tal como tetraquiltrifenilfosfina paladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (PddppfCl₂), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (Pd₂dba₃) o acetato de paladio (II) con una diversidad de ligandos, tales como triaril (trifenilfosfina) y trialquilfosfinas (dppf) en un disolvente o mezcla de disolventes que contiene disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, isopropanol o alcohol bencílico, en presencia de una base inorgánica u orgánica, tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, acetato potásico, acetato sódico, trietilamina, diisopropilamina o similares, en una atmósfera de monóxido de carbono o una fuente que contiene monóxido de carbono, tal como molibdeno hexacarbonilo para proporcionar indazoles de la fórmula general 31. Los ésteres de la fórmula general 31 pueden hidrolizarse como se describe en el Esquema 6 para proporcionar indazoles de la fórmula general 26.

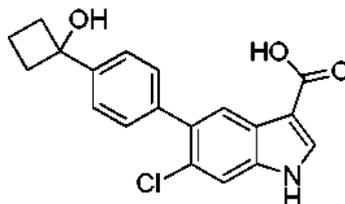
Esquema 14



Los ácidos indol-3-sulfónicos de la fórmula general 34, en la que R₂, R₃, R₄ y A son como se definen en la Fórmula (I) de la sección de Sumario en el presente documento, pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema 14. Los indoles de la fórmula general 7 pueden tratarse con una fuente de trióxido de azufre que incluye, pero sin limitación, trióxido de azufre-piridina, ácido clorosulfúrico, trióxido de azufre (g) o ácido sulfúrico, en presencia de anhídrido acético o similares, para proporcionar ácidos indol-3-sulfónicos de la fórmula general 34.

Ejemplos**Ejemplo 1**

Ácido 6-cloro-5-(4-(1-hidroxiciclobutil)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico

5 **Etapa 1**

5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído

Un matraz de fondo redondo se cargó con DMF (54 ml). Se añadió gota a gota oxiclورو de fósforo (6,21 ml, 66,8 mmol) durante 5 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos más. Una solución de 5-bromo-6-cloro-1H-indol (7700 mg, 33,41 mmol) en DMF (7 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción, lo que provocó que se formara un precipitado. Después, la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 25 minutos. La mezcla de reacción se trató con hidróxido sódico acuoso 1 N (170 ml) y agua (170 ml). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 11 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron con agua (50 ml) y éter dietílico (50 ml) y se secaron al vacío durante 16 horas a 65 °C para proporcionar el compuesto del título (7,77 g, 90 %) en forma de un sólido de color castaño. EM (AP+) 257,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (s, 1H),

Etapa 2

1-(4-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil)ciclobutanol

Una mezcla de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (16,50 g, 48,33 mmol), acetato potásico secado al horno (20,03 g, 204,1 mmol) y 1-(4-bromofenil)ciclobutanol (10,00 g, 44,03 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml) se desgasificó con N₂ durante 15 min, después se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (2,44 g, 2,99 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 2 horas en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite, eluyendo con EtOAc. El filtrado se evaporó para dar un aceite de color negro, que se purificó tres veces por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50%/Heptano) para proporcionar el compuesto del título (8,68 g, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. CG/EM: 259. RMN ¹H (400 MHz, CD₃Cl) δ 7,83 (d, J = 8,05 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 3,78 (s, 4H), 2,65-2,52 (m, 2H), 2,38-2,42 (m, 2H), 1,98-2,03 (m, 1H), 1,72-1,80 (m, 1H), 1,03 (s, 6H),

Etapa 3

6-Cloro-5-(4-(1-hidroxiciclobutil)fenil)-1H-indolo-3-carbaldehído

Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (6,15 g, 23,8 mmol), 1-[4-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-fenil]-ciclobutanol (8,35 g, 32,1 mmol), carbonato potásico acuoso 2 M (47,5 ml, 95,0 mmol) en EtOH (33 ml) y tolueno (86 ml) se desgasificó con N₂ durante 25 minutos, después se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1,93 g, 2,64 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en una mezcla 3:1 de una solución acuosa saturada de NH₄Cl/agua (450 ml) y se extrajo con EtOAc (10 x 150 ml), seguido de 9:1 de CH₂Cl₂/i-PrOH (4 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100%/heptano, con modificador de ácido fórmico al 0,03 %) para proporcionar el compuesto del título (4,98 g, 64 %) en forma de un sólido de color rojo. EM (EN+) 326,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,21 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 5,50 (s, 1H), 2,36-2,45 (m, 2H), 2,22-2,33 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,61-1,71 (m, 1H).

Etapa 4

Ácido 6-cloro-5-(4-(1-hidroxiciclobutil)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 6-cloro-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (4,88 g, 15,0 mmol) en MeCN (212 ml) y *tert*-butanol (212 ml) a 0 °C se añadió gota a gota 2-metil-2-buteno (120 ml, 1,15 mol), seguido de una solución de clorito sódico (25,5 g, 300 mmol) e hidrato monobásico de fosfato sódico (42,5 g, 308 mmol) en agua (212 ml) mediante un embudo de adición. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Después de 13 horas, se añadió más cantidad de 2-metil-2-buteno (50 ml, 480 mmol),

seguido de clorito sódico (10,6 g, 125 mmol) e hidrato monobásico de fosfato potásico (17,7 g, 125 mmol) en forma de sólidos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas más y se trató con más cantidad de 2-metil-2-buteno (25 ml, 240 mmol), clorito sódico sólido (5,3 g, 73 mmol) e hidrato monobásico de fosfato potásico sólido (8,8 g, 73 mmol). Después de 4 horas más, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla 4:1 de solución acuosa saturada de NH₄Cl/agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material resultante se cargó sobre un lecho de gel de sílice y se eluyó, en primer lugar con heptano/EtOAc (4:1, 1,5 l), seguido de 1:4 de heptano/EtOAc (3 l) después EtOAc (1 l). Los filtrados de la segunda y tercera eluciones se combinaron y se concentraron al vacío. El sólido de color castaño resultante se disolvió parcialmente en 4:1 de DMF/DCM, se cargó en un cartucho de gel de sílice Isco y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20-80 %/heptano, con modificador de ácido fórmico al 0,2 %) para dar el compuesto del título (3,65 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 340,2 (M-H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s, 1H), 11,95 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 5,52 (s, 1H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,76-1,62 (m, 1H).

Como alternativa, el Ejemplo 1 puede prepararse de la siguiente manera:

Ejemplo 1

Etapa 1

5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

A una mezcla agitada de 5-bromo-6-cloro-1H-indol (60 g, 260 mmol), *N,N*-dimetilaminopiridina (3,21 g, 26,0 mmol), piridina (56,5 ml, 703 mmol) y tetrahidrofurano (400 ml) se añadió en gotas a 0 °C cloruro de tricloroacetilo puro (70,1 ml, 625 mmol). La mezcla obtenida se calentó a temperatura ambiente en 2 h (comenzó a formarse un precipitado) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadieron en gotas 110 ml de metanol a 0-10 °C, seguido de 70 ml de metóxido sódico al 25 % en metanol (680 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a 45 °C durante 3 h. Después se añadieron 250 ml de agua y 200 ml de MTBE. El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a 50 °C y 90 mm de Hg a ~1/4 del volumen inicial. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con MTBE y se secó al vacío a 45 °C para obtener el compuesto del título (39,9 g, rendimiento del 53 %). Las aguas madre se concentraron a una suspensión pesada. Se añadió metanol (400 ml) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 4 h y se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El sólido se retiró por filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío a 45 °C para obtener más cantidad del compuesto del título (16,88 g, 22 %). Rendimiento total = 75 %. EM(EN-): 288,0, 290,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,17 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

Etapa 2

6-cloro-5-[4-(1-hidrox ciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido [4-(1-hidrox ciclobutil)fenil]borónico (104,0 g, 541,6 mmol), 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (142,0 g, 492,1 mmol), bis(trifenilfosfina)dichloropaladio (7,0 g, 10 mmol), una solución de carbonato potásico (183 g, 1,32 mol en 550 ml de agua) y 2-metiltetrahidrofurano (1,000 l). Después, la mezcla se desgasificó burbujeando gas de nitrógeno a través de la solución durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación. Después, la mezcla se agitó a 75 °C (temperatura interna) durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente con agitación y se añadieron 300 ml de heptano y la fase acuosa se separó y se descartó. Se añadió salmuera (300 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, después la fase acuosa se separó y se descartó. La fase orgánica se agitó a 70 °C y se añadieron lentamente 1400 ml de heptano mediante un embudo de adición con agitación. Comenzó a formarse un precipitado después de haber añadido los primeros 600 ml. Se continuó agitando a 70 °C durante 30 min y se enfrió a temperatura ambiente en 2,5 h. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y 2-metiltetrahidrofurano/heptano (1:2, 400 ml), se secó en el filtro durante 2 h para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se agitó en 1300 ml de metanol a 62 °C (temperatura interna, reflujo cuidadoso) durante 8 h y después se enfrió a temperatura ambiente en 3 h y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se recogió por filtración para obtener los 135 g de material. Después, este material se disolvió en 900 ml de tetrahidrofurano a 60 °C. Se añadieron heptano (300 ml) y gel de sílice (64 g) y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente con agitación durante 2,5 h. La mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice y la torta de filtro se lavó con tetrahidrofurano-heptano (3:1) y el filtrado se concentró a sequedad. Se añadió metanol (500 ml) al residuo y la suspensión se concentró de nuevo a sequedad para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (131,0 g, 368,0 mmol, rendimiento del 75 %). EM(EN-): 354,4 (M-H)⁻. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,08 (s a, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,40 (s, 2H), 5,54 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,39-2,49 (m, 2H), 2,23-2,37 (m, 2H), 1,96 (dt, 1H), 1,63-1,79 (m, 1H).

Etapa 3

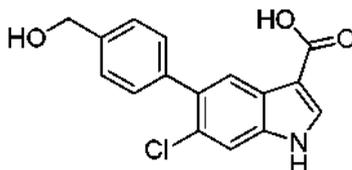
Ácido 6-cloro-5-[4-(1-hidrox ciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-cloro-5-[4-(1-hidrox ciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (131 g, 368 mmol), metanol (2,20 l) e hidróxido sódico (90,2 g, 2,21 mol en 740 ml de agua) después se agitó a

70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y el licor madre se concentró a ~30 % del volumen inicial - no se formó precipitado. Se añadió agua (700 ml). La solución de color castaño claro se lavó con MTBE (3 x 250 ml). Las fases orgánicas se descartaron. A la solución acuosa agitada de color cereza claro (volumen total 1800 ml) a 18-25 °C con refrigeración externa se añadió en gotas HCl al 38 % (200 ml), a pH-2-3, seguido de la adición de acetato de etilo en una porción (250 ml). Después de la adición de acetato de etilo, el material comenzó a solidificarse. A la mezcla heterogénea con en agitación se añadieron lentamente 250 ml de heptano mediante un embudo de adición a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua, se lavó con una mezcla de acetato de etilo-heptano (1:1) y se secó sobre un filtro a temperatura ambiente y en un horno de vacío a 50 °C para obtener un sólido de color amarillo claro. Después, a este sólido se añadieron 630 ml de tetrahidrofurano y se agitó a 65 °C (temperatura interna) durante 4 horas, después se añadieron lentamente 630 ml de acetato de etilo desde un embudo de adición y la suspensión resultante se enfrió lentamente en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se retiró por filtración, se lavó con tetrahidrofurano-acetato de etilo (1:1) y se secó al vacío a 50 °C para obtener 107,0 g de un sólido. Las aguas madre se concentraron y el residuo se lavó con acetona, se retiró por filtración y se secó para obtener 12,5 g más de sólido. Después, este sólido se disolvió en 800 ml de etanol (que contenía 0,3 ml de NaOH acuoso 1 M) a 60 °C y se añadieron lentamente 800 ml de agua mediante un embudo de adición en agitación a 55-60 °C. Al final de la adición de agua comenzó a formarse un precipitado. La suspensión se agitó a 60 °C durante 2 h, después a 40 °C durante 24 h y a temperatura ambiente durante 40 horas. El sólido se retiró por filtración, se lavó con etanol-agua (1:1) y se secó al vacío a 50 °C para obtener el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanquecino (72,4 g, rendimiento del 58 %). Las aguas madre se concentraron a ~30 % del volumen inicial y se formó un precipitado. Se retiró por filtración y se secó al vacío para obtener un lote adicional del compuesto del título (14,5 g, rendimiento del 12 %). Rendimiento total = 70 %. EM(EN-): 340,3 (M-H)⁻. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,12 (s, 1H) 11,95 (s a, 1H) 8,09 (d, 1H) 7,96 (s, 1H) 7,65 (s, 1H) 7,58 (d, 2H) 7,42 (d, 2H) 5,53 (s, 1H) 2,48-2,42 (m, 2H) 2,32 (m, 2H) 1,96 (ct, 1H) 1,62-1,79 (m, 1H).

25 Ejemplo de referencia 2

Ácido 6-cloro-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapas 1

6-Cloro-5-(4-hidroximetil-fenil)-1H-indolo-3-carbaldehído

30 Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (783 mg, 3,03 mmol), ácido 4-(hidroximetil)bencenoborónico (460 mg, 3,03 mmol), carbonato potásico acuoso 2 N (6,4 ml, 13 mmol) en tolueno (9 ml) y EtOH (13 ml) se desgasificó con N₂ durante 5 minutos, después se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (247 mg, 0,30 mmol). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C y se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 ml), después se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La espuma de color pardo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20-100 %/heptano) para proporcionar un sólido de color amarillo pálido. El sólido se disolvió en 5:1 de EtOAc/heptano (30 ml) y se formó un precipitado incoloro. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con heptano y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (173 mg, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido incoloro. EM (EN+) 286,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,92 (s, 1H) 8,07 (s, 1H) 8,25 (s, 1H) 7,64 (s, 1H) 7,44 (m, 4H) 4,70 (s, 2H).

Etapas 2

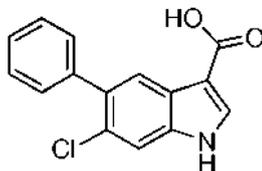
Ácido 6-cloro-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

45 A una solución de 6-cloro-5-(4-hidroximetil-fenil)-1H-indolo-3-carbaldehído (422 mg, 1,48 mmol) en MeCN (18 ml), *tert*-butanol (18 ml) y 2-metil-2-buteno (12 ml, 110 mmol) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de clorito sódico (1,25 g, 14,8 mmol) e hidrato monobásico de fosfato potásico (2,04 g, 14,8 mmol) en agua (9 ml). El baño de hielo se retiró y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 horas, se añadió más cantidad de 2-metil-2-buteno (3 ml, 27,5 mmol), seguido gota a gota de clorito sódico (1,25 g, 14,8 mmol) e hidrato monobásico de fosfato potásico (2,04 g, 14,8 mmol) en agua (9 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 27 horas de tiempo total de reacción, la solución se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo pálido. Se añadió agua (5 ml) al sólido y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 35-90 %/heptano, con modificador de ácido fórmico al 0,2 %) para proporcionar un sólido de color amarillo pálido. El sólido se agitó en

EtOAc (5 ml) a 55 °C durante 6 horas y la suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con EtOAc (1 ml) para proporcionar el compuesto del título (182 mg, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido cristalino de color crema. EM (EN+) 300,0 (M-H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (s, 1H) 7,98 (s, 1H) 7,56 (s, 1H) 7,40 (m, 4H) 4,65 (s, 2H).

5 Ejemplo de referencia 3

Ácido 6-cloro-5-fenil-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

6-Cloro-5-fenil-1H-indolo-3-carbaldehído

- 10 Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (200 mg, 0,77 mmol), ácido fenilborónico (114 mg, 0,93 mmol), carbonato potásico acuoso 2 N (1,15 ml, 3,10 mmol) en tolueno (3,3 ml) y EtOH (1,1 ml) se desgasificó con N₂, se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (56,6 mg, 0,077 mmol) y se desgasificó de nuevo con N₂. La mezcla se sometió a condiciones de irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-46 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (190 mg, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN+) 255,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,91 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,44-7,36 (m, 5H).

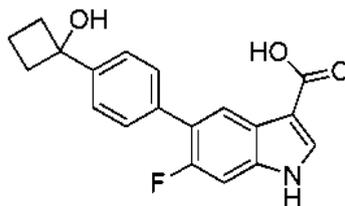
Etapa 2

- 20 Ácido 6-cloro-5-fenil-1H-indolo-3-carboxílico

- A una solución de 6-cloro-5-fenil-1H-indolo-3-carbaldehído (90 mg, 0,35 mmol) en MeCN (4 ml), *tert*-butanol (4 ml) y 2-metil-2-buteno (4 ml, 27,5 mmol) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de clorito sódico (327 mg, 4,88 mmol) e hidrato monobásico de fosfato potásico (761 mg, 4,88 mmol) en agua (4 ml). El baño de hielo se retiró y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 6 horas, se añadieron más cantidades de clorito sódico (327 mg, 4,88 mmol) e hidrato monobásico de fosfato potásico (761 mg, 4,88 mmol) en forma de sólidos y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas más. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo acuoso se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (30,0 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 271,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,13 (s, 1H), 11,96 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48-7,38 (m, 5H).

Ejemplo 4

Ácido 6-fluoro-5-(4-(1-hidroxiciclobutil)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

- 35 1-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutanol

- A una solución de 1-(4-bromofenil)ciclobutanol (325 mg, 1,43 mmol) y 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (437 mg, 1,72 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió acetato potásico (425 mg, 4,33 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (40,0 mg, 0,055 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 3 minutos y se calentó a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con éter de petróleo (30 ml). El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 9-20 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (279,0 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,44 (d, J =

8,40 Hz, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,278 (s, 12H).

Etapa 2

6-Fluoro-5-(4-(1-hidroxiciclobutil)fenil)-1H-indolo-3-carbaldehído

5 Una mezcla de 5-bromo-6-fluoro-1H-indolo-3-carbaldehído (90 mg, 0,37 mmol), 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutanol (120 mg, 0,44 mmol), carbonato potásico acuoso 2 N (0,75 ml, 1,49 mmol) en tolueno (3,0 ml) y EtOH (1,0 ml) se desgasificó con N₂ durante 3 minutos y se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (30,0 mg, 0,041 mmol). La mezcla se sometió a condiciones de microondas a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en una solución acuosa semisaturada de NH₄Cl (15 ml) y se extrajo con EtOAc (6 x 15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 9-50 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (58,0 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,0 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 10,80 Hz, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,76 (m, 1H).

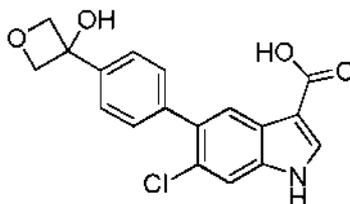
15 Etapa 3

Ácido 6-fluoro-5-(4-(1-hidroxiciclobutil)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 6-fluoro-5-fenil-1H-indolo-3-carbaldehído (58,0 mg, 0,19 mmol) en MeCN (3 ml), *tert*-butanol (3 ml) y 2-metil-2-buteno (2 ml, 13,7 mmol) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de clorito sódico (253,0 mg, 3,75 mmol) e hidrato monobásico de fosfato potásico (585,0 mg, 3,75 mmol) en agua (1,5 ml). El baño de hielo se retiró y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (Boston Symmetrix ODS-H 150 x 30mm x 5 μm; MeCN al 26-46 % en agua (ácido fórmico al 0,225 %); caudal: 30 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (9,5 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 324,1 (M-H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,13 (s.a., 1H), 11,95 (s, 1H), 8,04-8,06 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 6,80 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 11,20 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 2,42-2,49 (m, 2H), 2,29-2,36 (m, 2H), 1,93-1,98 (m, 1H), 1,68-1,73 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 5

Ácido 6-cloro-5-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico



30 Etapa 1

6-Cloro-5-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-1H-indolo-3-carbaldehído

35 Una mezcla de 5,5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano] (149,0 mg, 0,44 mmol), acetato potásico secado al horno (173,0 mg, 1,75 mmol) y 3-(4-bromo-fenil)-oxetan-3-ol (100,0 mg, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se desgasificó con N₂ durante 5 minutos, se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (33,0 mg, 0,044 mmol) y se sometió a irradiación de microondas a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de celite y se concentró al vacío para dar un aceite de color negro. Al aceite de color oscuro se le añadió 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (112,0 mg, 0,43 mmol), carbonato potásico acuoso 2 N (0,4 ml, 0,80 mmol), tolueno (1,5 ml) y EtOH (0,5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 10 minutos, se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (25,0 mg, 0,034 mmol) y se calentó en un tubo de presión a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 33-100 %/heptanos) para dar un sólido. El sólido se trituró en MeOH y se filtró para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN+) 328,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,23 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,66 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,80-4,76 (m, 2H), 4,75-4,71 (m, 2H).

45

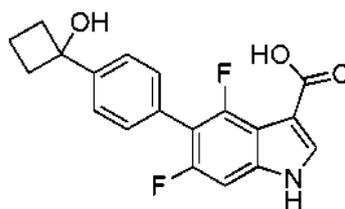
Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico

5 A la mezcla de 6-cloro-5-[4-(3-hidroxio-xetan-3-il)-fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (50,0 mg, 0,15 mmol) en MeCN (2 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (2,0 ml, 13,7 mmol), seguido de clorito sódico (138 mg, 1,53 mmol) e hidrato monobásico de fosfato potásico (211,0 mg, 1,53 mmol) en agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se concentró al vacío. El residuo se acidificó con ácido cítrico acuoso 1 N (1 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 34-80 %/heptanos, con modificador de ácido fórmico al 0,2 %) para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 34 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (EN-) 342,3 (M-H)⁻. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 4,87-4,80 (m, 4H).

Ejemplo 6

Ácido 4,6-difluoro-5-(4-(1-hidroxiciclobutil)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico



15 Etapa 1

4,6-Difluoroindolina

20 A una suspensión de 4,6-difluoro-1H-indol (5 g, 32,9 mmol) en diclorometano seco (100 ml) se añadió trietilsilano (10 g, 85,5 mmol) a temperatura ambiente. Después, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada fría de bicarbonato sódico y se diluyó con diclorometano (200 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se secó al vacío y se purificó por cromatografía de sílice para dar el compuesto del título (4,5 g, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2

5-Bromo-4,6-difluoroindolina

25 A una solución de 4,6-difluoroindolina (4,6 g, 29,8 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se añadió gota a gota una solución de *N*-bromosuccinimida (3,68 g, 20,6 mmol) acetonitrilo (30 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 30 minutos y se interrumpió con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 0-60 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (4,0 g, rendimiento del 58 %) en forma de un aceite incoloro

Etapa 3

5-Bromo-4,6-difluoro-1H-indol

35 A una solución de 5-bromo-4,6-difluoroindolina (3,6 g, 15,4 mmol) en cloroformo (150 ml) se añadió dióxido de manganeso (5,3 g, 61 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Después, se usó cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (3,6 g, rendimiento 100 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (ES+): 232,0 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,27 (s a, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,61 (m, 1H).

Etapa 4

40 5-Bromo-4,6-difluoro-1H-indolo-3-carbaldehído

45 A una solución de 5-bromo-4,6-difluoro-1H-indol (1,29 g, 5,56 mmol) en acetonitrilo (7,0 ml) se añadió cloruro de *N,N*-dimetilformiminio (1,07 g, 8,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se añadió NaOH 1 N (15 ml, 15 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 60 minutos, se enfrió a 0 °C y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire con vacío para proporcionar 900 mg del compuesto del título. Se formó un cultivo adicional de sólidos en el filtrado, se recogió y se secó para proporcionar 371 mg más del compuesto del título para un total de 1,271 g (rendimiento

del 88 %). EM (EN⁺) 260,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,58 (s a, 1H), 9,93 (d, J = 3,90 Hz, 2H), 8,34 (s, 2H), 7,39 (dd, J = 8,49, 1,07 Hz, 1H).

Etapa 5

4,6-Difluoro-5-(4-(1-hidroxiciclobutil)fenil)-1H-indolo-3-carbaldehído

- 5 Una mezcla de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (188,0 mg, 0,55 mmol), acetato potásico secado al horno (230,0 mg, 2,34 mmol) y 1-(4-bromofenil)ciclobutanol (114,0 mg, 0,50 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se desgasificó con N₂ durante 15 min, después se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (20,0 mg, 0,027 mmol). La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de celite, se enjuagó con EtOAc y se concentró a sequedad. Al sólido de color oscuro resultante ((45,0 mg, 0,17 mmol) se añadió 5-bromo-4,6-difluoro-1H-indolo-3-carbaldehído (45,0 mg, 0,17 mmol), carbonato potásico acuoso 2 N (0,20 ml, 0,40 mmol), tolueno (1,5 ml) y EtOH (0,5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 10 minutos, se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (14,0 mg, 0,019 mmol), y se calentó en un tubo de presión cerrado herméticamente a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-67 %/heptanos) para dar el compuesto del título (37 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN⁺) 328,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 10,04 (d, J = 2,68 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,05 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,05 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 9,51 Hz, 1H), 2,57-2,66 (m, 2H), 2,39-2,46 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 1H), 1,73-1,83 (m, 1H).

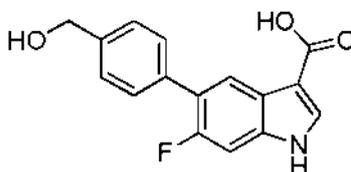
Etapa 6

Ácido 4,6-difluoro-5-(4-(1-hidroxiciclobutil)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico

- 20 A una solución de 4,6-difluoro-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (37,0 mg, 0,11 mmol) en una mezcla de MeCN (2 ml), *tert*-butanol (1 ml) y agua (2 ml) se añadió hidrato monobásico de fosfato potásico (214,0 mg, 1,55 mmol), clorito sódico (114,0 mg, 1,26 mmol) y 2-metil-2-butenol (1,0 ml, 6,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se acidificó con una solución acuosa 1 N de ácido cítrico (1 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La goma de color amarillo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters XBridge C18 19 x 100, 5 μm; Fase móvil A: NH₄OH al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: NH₄OH al 0,03 % en MeCN (v/v); H₂O al 95,0 %/MeCN al 5,0 % lineal a H₂O al 60 %/MeCN al 40 % en 8,5 min, H₂O al 60 %/MeCN al 40 % lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % en 0,5 min, PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % a 10,0 min. Flujo: 25 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (9,4 mg, 24 %).
- 25 EM(EN⁺) 344,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,48 minutos (Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50, 5 μm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 7

Ácido 6-fluoro-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



35

Etapa 1

6-Fluoro-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

- Una mezcla de 5-bromo-6-fluoro-1H-indolo-3-carbaldehído (100 mg, 0,413 mmol), ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico (69 mg, 0,454 mmol), etanol (1,04 ml), tolueno (1,0 ml) y carbonato potásico acuoso 2 M (0,824 ml, 1,65 mmol) se desoxigenó con nitrógeno. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (25 mg, 0,033 mmol) y la mezcla de reacción se desoxigenó con nitrógeno durante 2 minutos más. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, las fases se separaron y la fase acuosa se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (de 1:3 a 3:1 de acetato de etilo/heptanos) para dar el compuesto del título (65 mg). EM (EN⁻) 268,2 (M-H)⁻.

45

Etapa 2

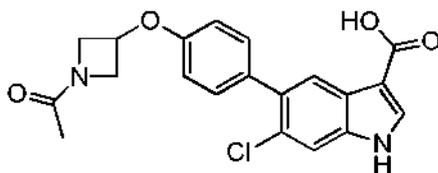
Ácido 6-fluoro-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Una solución de 6-fluoro-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (65 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y terc-butanol (3 ml) se trató con 2-metil-2-buteno (2 ml, 18,4 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de clorito sódico (410 mg, 4,9 mmol) y monohidrato de dihidrogenofosfato sódico (684 mg, 4,96 mmol) en agua (3 ml) mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 65 horas. La reacción se evaporó parcialmente al vacío y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se concentró al vacío. El material en bruto se purificó usando cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título (20,4 mg).

EM (EN+) 286,0 (M+H)⁺. Tiempo de retención: 2,2 min; Atlantis dC18 5 μm, 4,6 x 50 mm, H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, PARADA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min. (TFA al 0,05 %).

Ejemplo de referencia 8

Ácido 5-{4-[(1-acetilazetidín-3-il)oxi]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

3-(4-Bromofenoxi)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 3-hidroxiacetidín-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 1,15 mmol), 4-bromofenol (240 mg, 1,39 mmol), trifenilfosfina (398 mg, 1,50 mmol) y DIAD (202 mg, 1,39 mmol) en THF anhidro (5 ml) se calentó a 110 °C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo de color pardo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 10:1 a 4:1 de éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 3-(4-bromofenoxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 79,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 1,44 (s, 9H),

Etapa 2

3-(4-Bromofenoxi)azetidina

A una solución de 3-(4-bromofenoxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,90 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió TFA (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 3-(4-bromofenoxi)azetidina (207 mg, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 3

1-[3-(4-Bromofenoxi)azetidín-1-il]etanona

A una solución de 3-(4-bromofenoxi)azetidina (207 mg, 0,91 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió trietilamina (276 mg, 2,73 mmol) y anhídrido acético (186 mg, 1,82 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con HCl 1 N y NaHCO₃ saturado, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar 1-[3-(4-bromofenoxi)azetidín-1-il]etanona (245 mg, 100 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (d, 2H), 6,61 (d, 2H), 4,89 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 1,90 (s, 3H),

Etapa 4

1-{3-[4-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenoxi]azetidín-1-il}etanona

A una solución de 1-[3-(4-bromofenoxi)azetidín-1-il]etanona (200 mg, 0,74 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (184 mg, 0,814 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (53 mg, 0,074 mmol) y KOAc (363 mg, 3,71 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 3 min y se calentó a 110 °C mediante irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo, que se disolvió con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo = de 10:1 a 4:1) para dar 1-{3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-

il)fenoxi]azetidín-1-il)etanona (130 mg, 58 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 5

[(1-Acetilazetidín-3-il)oxi]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído

5 A una solución de 1-{3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenoxi]azetidín-1-il)etanona (130 mg, 0,43 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (134 mg, 0,52 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (32 mg, 0,045 mmol) y carbonato potásico acuoso 2 M (0,86 ml, 1,72 mmol) y etanol (1,7 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 3 min y se calentó a 110 °C mediante irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para dar un residuo, que se disolvió con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar un residuo de color pardo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo = de 20:1 a 4:1) para dar [(1-acetilazetidín-3-il)oxi]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (70 mg, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo.

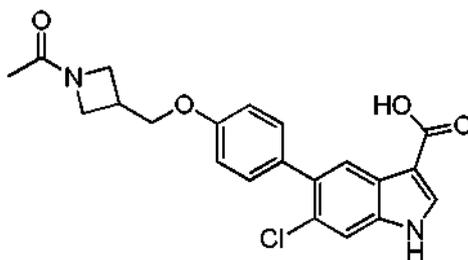
Etapa 6

Ácido 5-{4-[(1-acetilazetidín-3-il)oxi]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico

15 A una solución de [(1-acetilazetidín-3-il)oxi]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (70 mg, 0,19 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió terc-butanol (3 ml), agua (3 ml) y 2-metil-2-buteno (1,56 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de clorito sódico (382 mg, 5,7 mmol) y fosfato sódico monobásico (787 mg, 5,7 mmol) en agua (3 ml). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 96 h. La mezcla de reacción se inactivó con sulfito sódico y se concentró a sequedad al vacío y el sólido resultante se lavó con DMF. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo de color pardo, que se purificó por HPLC prep. para dar ácido 5-{4-[(1-acetilazetidín-3-il)oxi]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico (10 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (EN+) 384,8 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,45-4,25 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 1,81 (s, 3H),

25 Ejemplo de referencia 9

Ácido 5-{4-[(1-acetilazetidín-3-il)metoxi]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

3-[(4-Bromofenoxi)metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

30 Una mezcla de 3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 1,07 mmol), 4-bromofenol (222 mg, 1,28 mmol), trifenilfosfina (368 mg, 1,40 mmol) y DIAD (259 mg, 1,28 mmol) en THF anhidro (5 ml) se calentó a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo de color pardo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 20:1 a 5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 3-[(4-bromofenoxi)metil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (310 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 4,06 (m, 4H), 3,79 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 1,45 (s, 9H),

Etapa 2

3-[(4-Bromofenoxi)metil]azetidina

40 A una solución de 3-[(4-bromofenoxi)metil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (310 mg, 0,91 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió TFA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 3-[(4-bromofenoxi)metil]azetidina (220 mg, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3

1-{3-[(4-Bromofenoxi)metil]azetidín-1-il}etanona

A una solución de 3-[(4-bromofenoxi)metil]azetidina (220 mg, 0,91 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió trietilamina (276 mg, 2,73 mmol) y anhídrido acético (186 mg, 1,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con HCl 1 N, seguido de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 1-{3-[(4-bromofenoxi)metil]azetidín-1-il}etanona (233 mg, 100 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,24-4,00 (m, 4H), 3,87 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 1,90 (s, 3H).

10 Etapa 4

1-{3-[[4-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenoxi]metil]azetidín-1-il}etanona

A una mezcla de 1-{3-[(4-bromofenoxi)metil]azetidín-1-il}etanona (230 mg, 0,81 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (201 mg, 0,89 mmol) y acetato potásico (397,3 mg, 4,05 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (59,2 mg, 0,081 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se calentó a 110 °C y se agitó en irradiación de microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo = 20:1 a 3:1) para dar 1-{3-[[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenoxi]metil]azetidín-1-il}etanona (161 mg, 80 %) en forma de un sólido de color pardo.

20 Etapa 5

5-{4-[(1-Acetilazetidín-3-il)metoxi]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído

A una mezcla de 1-{3-[[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenoxi]metil]azetidín-1-il}etanona (160 mg, 0,64 mmol), 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (165,4 mg, 0,64 mmol) en carbonato potásico acuoso 2 M (1,3 ml, 2 M), tolueno (3 ml) y etanol (1 ml) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (46 mg, 0,064 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se calentó a 110 °C y se agitó en irradiación de microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo = 20:1 a 3:1) para dar 5-{4-[(1-acetilazetidín-3-il)metoxi]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (127 mg, 52 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,01 (s, 1H), 7,60-7,39 (m, 5H), 6,99 (d, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,20-4,09 (m, 4H), 3,93 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 1,91 (s, 3H),

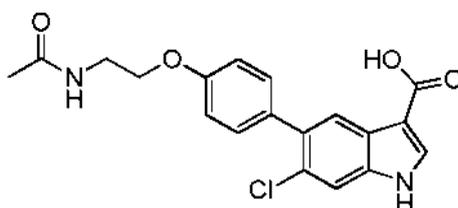
Etapa 6

Ácido 5-{4-[(1-acetilazetidín-3-il)metoxi]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico

A una mezcla de 5-{4-[(1-acetilazetidín-3-il)metoxi]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (120 mg, 0,31 mmol) en acetonitrilo (6 ml) y terc-butanol (6 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (2,17 g, 31 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de clorito sódico (418 mg, 6,2 mmol) e hidrato monobásico de fosfato potásico (856 mg, 6,2 mmol) en agua (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió lentamente una solución de sulfito sódico a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó parcialmente al vacío. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo de color pardo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar ácido 5-{4-[(1-acetilazetidín-3-il)metoxi]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico (15 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 399,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,01 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 1,90 (s, 3H),

45 Ejemplo de referencia 10

Ácido 5-{4-[2-(acetilamino)etoxi]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

N-[2-(4-bromofenoxi)etil]acetamida

5 A una solución de 2-(4-bromofenoxi)etanamina (500 mg, 2,3 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió trietilamina (700 mg, 6,9 mmol) y anhídrido acético (470 mg, 4,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo de color amarillo. El producto en bruto se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con HCl 1 N, seguido de bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar N-[2-(4-bromofenoxi)etil]acetamida (400 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), δ 5,89 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), δ 2,01 (s, 3H).

10 Etapa 2

N-[2-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenoxi]etil]acetamida

15 A una mezcla de N-[2-(4-bromofenoxi)etil]acetamida (200 mg, 0,78 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadieron 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (193 mg, 0,85 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (55 mg, 0,077 mmol) y KOAc (380 mg, 3,88 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 3 min y se calentó a 110 °C mediante irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío para dar un residuo, que se disolvió con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con salmuera (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a 4:1) para dar N-[2-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenoxi]etil]acetamida (100 mg, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo.

20 Etapa 3

N-[2-[4-(6-cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenoxi]etil]acetamida

25 A una solución de N-[2-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenoxi]etil]acetamida (100 mg, 0,35 mmol) en etanol (1,4 ml) se añadieron 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (107 mg, 0,42 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (26 mg, 0,036 mmol), carbonato potásico acuoso 2 M (2 mol/l, 0,7 ml) y tolueno (4,2 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 3 min y se calentó a 110 °C mediante irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para dar un residuo, que se disolvió con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar un residuo de color pardo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a 2:1) para dar N-[2-[4-(6-cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenoxi]etil]acetamida (80 mg, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo.

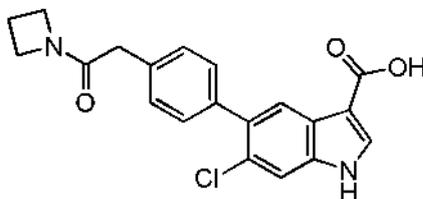
Etapa 4

Ácido 5-[4-[2-(acetilamino)etoxi]fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico

35 A una solución de N-[2-[4-(6-cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenoxi]etil]acetamida (80 mg, 0,23 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió terc-butanol (3 ml) y 2-metil-2-buteno (1,89 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una solución de clorito sódico (452 mg, 6,74 mmol) y fosfato sódico monobásico (930 g, 6,74 mmol) en agua (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. La mezcla de reacción se inactivó con sulfito sódico y se concentró al vacío para dar un sólido. El producto en bruto se lavó con DMF y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo de color pardo, que se purificó por HPLC prep. para dar ácido 5-[4-[2-(acetilamino)etoxi]fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico (22 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (EN+) 373,1 (M+H) $^+$. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,93 (s, 1H), 8,14 (s a, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,45-3,43 (m, 2H), 1,84 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 11

Ácido 5-[4-[2-(azetidín-1-il)-2-oxoetil]fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico



45

Etapa 1

1-(Azetidín-1-il)-2-(4-bromofenil)etanona

Una mezcla de ácido (4-bromofenil)acético (1 g, 4,65 mmol), clorhidrato de azetidina (481 mg, 5,12 mmol), HATU (1,95 g, 5,12 mmol) y NMM (1,03 g, 10,23 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N (15 ml x 2) y K₂CO₃ acuoso 1 M (15 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar 1-(azetidín-1-il)-2-(4-bromofenil)etanona (1,37 g) en forma de un sólido que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,47 (d, 2H), 7,197 (d, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), δ 3,45 (s, 2H), δ 2,30 (p, 2H).

Etapa 2

1-(Azetidín-1-il)-2-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]etanona

A una mezcla desgasificada de 1-(azetidín-1-il)-2-(4-bromofenil)etanona (1,37 g, 5,4 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1,83 g, 8,1 mmol) y KOAc (1,59 g, 16,2 mmol) en 1,4-dioxano seco (50 ml) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (198 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 50 min con agitación. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 1-(azetidín-1-il)-2-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]etanona en bruto (1,55 g, 100 %) que se usó directamente en la siguiente etapa. EM (EN+) 220,0 (M+H)⁺ [M = RB(OH)₂].

Etapa 3

5-{4-[2-(Azetidín-1-il)-2-oxoetil]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído

A una mezcla desgasificada de 1-(azetidín-1-il)-2-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]etanona (0,78 g, 2,7 mmol), 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (700 mg, 2,7 mmol) y K₂CO₃ acuoso 2 M (5,4 ml, 10,8 mmol) en un disolvente mezcla de tolueno y EtOH (v/v = 3/1, 14 ml) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (197,6 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó en irradiación de microondas a 120 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc (50 ml/50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna ultrarrápida (primero EtOAc en 25 %, de petróleo después MeOH en 10 % de DCM) para dar 5-{4-[2-(azetidín-1-il)-2-oxoetil]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (0,4 g, 42 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (EN+) 353,0 (M+H)⁺.

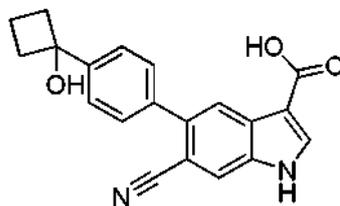
Etapa 4

Ácido 5-{4-[2-(azetidín-1-il)-2-oxoetil]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 5-{4-[2-(azetidín-1-il)-2-oxoetil]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (0,16 g, 0,453 mmol) en acetonitrilo (8 ml) y terc-butanol (8 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (8 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de clorito sódico (456 mg, 5 mmol) y fosfato sódico monobásico dihidrato (1,06 g, 6,8 mmol) en agua (6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se trató con más cantidad de clorito sódico (607 mg, 6,67 mmol), fosfato sódico monobásico dihidrato (1,41 g, 9,04 mmol) y 2-metil-2-buteno (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó parcialmente al vacío y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar ácido 5-{4-[2-(azetidín-1-il)-2-oxoetil]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico (25 mg) en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN+) 369,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,99 (a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 4H), 4,21 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,20 (m, 2H).

Ejemplo 12

Ácido 6-ciano-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



45

Etapa 1

5-bromo-2,3-dihidro-1H-indolo-6-carbonitrilo

Una solución de 2,3-dihidro-1H-indolo-6-carbonitrilo (2,5 g, 17,34 mmol) en MeCN (69 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con NBS (3310 mg, 17,7 mmol). La mezcla de reacción de color rojo claro se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida eluyendo con heptanos/acetato de etilo (95:5 a 60:40) para dar el compuesto del título (2,26 g, 58 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN-): 219,0, 221,0 (⁷⁹Br M+H, ⁸¹Br, M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,65 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 8,6 Hz, 2H).

Etapa 2

5-bromo-1H-indolo-6-carbonitrilo

Una solución de 2,3-dihidro-1H-indolo-6-carbonitrilo (1,38 g, 6,18 mmol) en cloroformo (61,9 ml) se trató con dióxido de manganeso activado (2,39 g, 25 mmol) y se calentó a 60 °C a reflujo. Después de 2 horas, la mezcla de reacción enfriada se filtró a través de celite, lavando con diclorometano, y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (1,22 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (EN-) 219,0 (M-H). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,60 (s, 1H),

Etapa 3

5-bromo-3-formil-1H-indolo-6-carbonitrilo

Se añadió gota a gota oxidocloruro de fósforo (1,39 ml, 14,9 mmol) durante 5 minutos a DMF (10 ml) con agitación. La mixture transparente se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una solución de 5-bromo-1H-indolo-6-carbonitrilo (1,10 g, 4,97 mmol) en DMF (1,5 con lavado de 0,5 ml) se añadió a la solución de color rojo claro y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La suspensión de color gris resultante se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 25 min y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató lentamente con agua (30 ml) y NaOH acuoso 1 N (30 ml) a temperatura ambiente. Después, la suspensión espesa resultante se calentó a 85 °C durante cinco minutos con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 5 minutos y los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos se secaron al vacío durante 16 horas a 55 °C para proporcionar el compuesto del título (1,15 g, 92 %) en forma de un sólido de color crema. EM (EN-) 247,1 (M-H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,76 (s a, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,18 (s, 1H),

Etapa 4

3-formil-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-6-carbonitrilo

Una suspensión de 5-bromo-3-formil-1H-indolo-6-carbonitrilo (250 mg, 1,00 mmol), 1-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]ciclobutanol (300 mg, 1,16 mmol) y solución acuosa 2 M de carbonato potásico (1,26 ml, 2,51 mmol) en tolueno (2,1 ml) y etanol (1,25 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, después se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (73,2 mg, 0,1 mmol) y se calentó a 85 °C durante 1 hora, momento en el que la mezcla de reacción se trató con una solución de 1-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]ciclobutanol (40 mg) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (30 mg) en DMF (0,6 ml). Después de 3,5 horas, la mezcla de reacción de color rojo claro se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución semidiluida de cloruro de amonio (100 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (6 x 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida, eluyendo con heptanos/acetato de etilo (con ácido fórmico al 0,2 %) (9:1 a 1:9) para dar el compuesto del título (223 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (EN-) 315,2 (M-H). RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 12,62 (s a, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,59 (s, 1H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H).

Etapa 5

Ácido 6-ciano-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Una solución de 3-formil-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-6-carbonitrilo (223 mg, 0,705 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) y terc-butanol (6 ml) se trató con 2-metil-2-buteno (2,25 ml, 21,2 mmol) y se enfrió a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se trató con una solución de clorito sódico (594 mg, 7,0 mmol) e hidrato monobásico de fosfato potásico (1,0 g, 7,2 mmol) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 7 horas y después se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado (40 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (4 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre

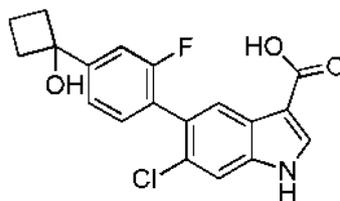
sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida eluyendo con heptanos/acetato de etilo (con ácido fórmico al 0,2 %) (85:15 a 0:100). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron al vacío, se diluyeron con tolueno (40 ml) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (157 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. Este material se

5 disolvió en etanol (3,5 ml) con calentamiento a 80 °C y se trató gota a gota con agua (aprox. 3 ml) con calentamiento a 80 °C. La solución resultante se almacenó a temperatura ambiente durante dos horas, después a 8 °C durante 2 horas. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua (2 ml) y se secaron al vacío a 60 °C durante 14 horas para dar el compuesto del título (100 mg, 42,7 %) en forma de un sólido cristalino de color blanquecino.

10 EM (EN-) 331,2 (M-H). RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 12,36 (s a, 1H), 12,34 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 5,58 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,32-2,30 (m, 2H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H).

Ejemplo 13

Ácido 6-cloro-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



15

Etapa 1

1-(4-Bromo-3-fluorofenil)ciclobutanol

A 1-bromo-2-fluoro-4-yodobenceno (2390 mg, 7,90 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -40 °C se añadió gota a gota cloruro de isopropil magnesio•cloruro de litio (1,3 M en THF, 6,4 ml, 5,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 10 minutos y se trató con más cantidad de cloruro de isopropilmagnesio•cloruro de litio (1,3 M en THF, 1 ml, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 20 minutos más y después se trató gota a gota con ciclobutanona (624 mg, 8,72 mmol) a -40 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 240 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,7 g, 91 %) en forma de un aceite.

25

Etapa 2

1-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-fluorofenil]ciclobutanol

Una suspensión de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)ciclobutanol (805 mg, 2,6 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (1170 mg, 3,42 mmol), acetato potásico (772 mg, 7,88 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (107 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se cerró herméticamente en un recipiente de reacción y se calentó a 130 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida eluyendo con heptanos/acetato de etilo (0:100 a 50:50) para dar el compuesto del título (450 mg, 62 %).

30

Etapa 3

6-cloro-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

Una suspensión de 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (150 mg, 0,44 mmol), 1-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-fluorofenil]ciclobutanol (181 mg, 0,652 mmol), carbonato potásico acuoso 2 M (0,87 ml, 1,74 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (18 mg, 0,022 mmol) en etanol (4 ml) se cerró herméticamente en un recipiente de reacción y se calentó térmicamente a 130 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida eluyendo con heptanos/acetato de etilo (0:100 a 60:40) para dar el compuesto del título (57 mg, 58 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,18-12,38 (m, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,34-7,50 (m, 3H), 5,68 (s, 1H), 2,40-2,47 (m, 2H), 2,21-2,38 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 1H), 1,68-1,81 (m, 1H).

40

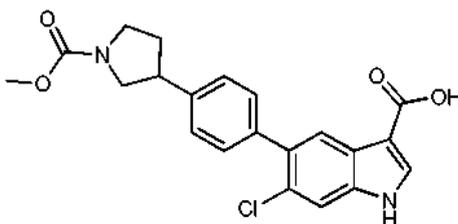
45

Etapa 4

Ácido 6-cloro-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 6-cloro-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (57 mg, 0,17 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y terc-butanol (1 ml) se añadió una solución de clorito sódico (112 mg, 1,7 mmol), hidrato monobásico de fosfato potásico (199 mg, 1,7 mmol) en agua (2 ml) y 2-metil-2-buteno (0,72 ml, 6,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró al vacío y se trató con etanol. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó usando cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título (12 mg, 20 %). EM (EN+) 360,057 (M+H)⁺. Tiempo de retención: 2,60 min. Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μm. Modificador: TFA al 0,05 %. Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, PARADA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min. Flujo: 2,0 ml/min. Ejemplo de referencia 14

Ácido 6-cloro-5-[4-[1-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il]fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

15 3-(4-bromofenil)pirrolidin-1-carboxilato de metilo

Se añadió trietilamina (192 mg, 1,9 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 3-(4-bromofenil)pirrolidina (200 mg, 0,76 mmol) en THF anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y se trató con cloroformiato de metilo (0,1 g, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar 3-(4-bromofenil)pirrolidin-1-carboxilato de metilo (0,24 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite que se usó directamente para la siguiente etapa. EM (EN+) 283,9 (M+H)⁺.

Etapa 2

3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]pirrolidin-1-carboxilato de metilo

A una mezcla desgasificada de 3-(4-bromofenil)pirrolidin-1-carboxilato de metilo (0,76 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (258 mg, 1,14 mmol) y KOAc (223 mg, 2,28 mmol) en 1,4-dioxano seco (10 ml) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) (28 mg, 0,038 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 40 min. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (0:100 a 30:70) para dar 3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]pirrolidin-1-carboxilato de metilo (158 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,43-3,24 (m, 3H), 2,22-2,21 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 0,95 (s, 6H).

Etapa 3

35 3-[4-(6-cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenil]pirrolidin-1-carboxilato de metilo

A una mezcla desgasificada de 3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]pirrolidin-1-carboxilato de metilo (0,158 g, 0,5 mmol), 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (142,5 mg, 0,55 mmol) y carbonato potásico acuoso 2 N (1,0 ml, 2,0 mmol) en tolueno (3 ml) y EtOH (1 ml) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) (36,6 mg, 0,05 mmol). La mezcla resultante se calentó a 115 °C en un microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (0:100 a 57:43) para dar 3-[4-(6-cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenil]pirrolidin-1-carboxilato de metilo (0,13 g, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (EN+) 383,1 (M+H)⁺.

45

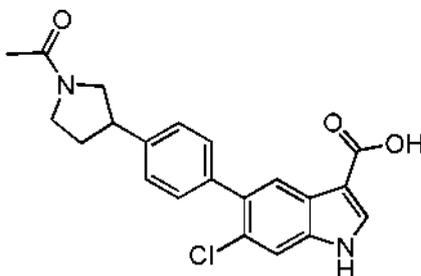
Etapa 4

ácido 6-cloro-5-{4-[1-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 3-[4-(6-cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenil]pirrolidin-1-carboxilato de metilo (124 mg, 0,325 mmol) en acetonitrilo (4 ml) y terc-butanol (4 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (4 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de clorito sódico (327 mg, 3,59 mmol) y fosfato sódico monobásico dihidrato (761 mg, 4,875 mmol) en agua (2 ml). Después de agitar la mezcla resultante durante 2 horas a temperatura ambiente, se añadió más cantidad de clorito sódico (435,5 mg, 4,79 mmol) y fosfato sódico monobásico dihidrato (1,014 g, 6,5 mmol) en agua (2 ml) y 2-metil-2-buteno (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC prep. para dar ácido 6-cloro-5-{4-[1-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico (60 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. La mezcla racémica se separó por SFC preparativa quiral para dar 16 mg de pico 1 o el Ejemplo 14A (>99 % ee, tiempo de retención = 4,73 minutos) y 17 mg de pico 2 o Ejemplo 14B (>93 % ee, tiempo de retención = 5,33 minutos) usando ChiralPak AD-H Minigram-1, 60/40 de CO₂/MeOH con isopropilamina al 0,2 %, 10 ml/min, 120 bar. EM (EN+) 398,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,14 (a, 1H), 11,97 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,38 (m, 4H), 3,81 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 15

ácido 5-[4-(1-acetilpirrolidin-3-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico



20

Etapa 1

1-[3-(4-bromofenil)pirrolidin-1-il]etanona

Se añadió trietilamina (192 mg, 1,9 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 3-(4-bromofenil)pirrolidina (200 mg, 0,76 mmol) en THF anhidro (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se trató con cloruro de acetilo (66 mg, 0,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar 1-[3-(4-bromofenil)pirrolidin-1-il]etanona (0,24 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite que se usó directamente en la siguiente etapa. EM (EN+) 267,9 (M+H)⁺.

30 Etapa 2

1-{3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]pirrolidin-1-il}etanona

A una mezcla desgasificada de 1-[3-(4-bromofenil)pirrolidin-1-il]etanona (194 mg, 0,72 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (129 mg, 0,57 mmol) y KOAc (212 mg, 2,16 mmol) en 1,4-dioxano seco (8 ml) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (26,4 mg, 0,036 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 1-{3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]pirrolidin-1-il}etanona en bruto (340 mg) en forma de un aceite que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (EN+) 234,2 (M+H)⁺ [M = RB(OH)₂]

Etapa 3

40 5-[4-(1-acetilpirrolidin-3-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído

A una mezcla desgasificada de 1-{3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]pirrolidin-1-il}etanona en bruto (asumida 0,38 mmol), 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (98,4 mg, 0,38 mmol) y carbonato potásico acuoso 2 N (0,76 ml, 1,52 mmol) en tolueno (2,25 ml) y etanol (0,75 ml) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (27,8 mg, 0,038 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C en un microondas durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió

45

entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna ultrarrápida (primero EtOAc en éter de petróleo, después MeOH en CH_2Cl_2) para dar 5-[4-(1-acetilpirrolidin-3-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (52 mg) en forma de un sólido de color naranja. EM (EN+) 389,0 (M+Na)⁺

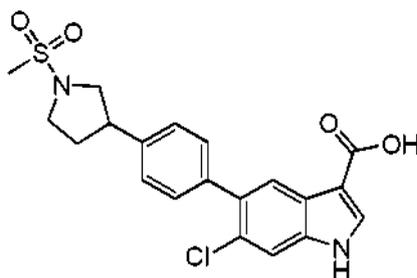
5 Etapa 4

ácido 5-[4-(1-acetilpirrolidin-3-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 5-[4-(1-acetilpirrolidin-3-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (60 mg, 0,163 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y terc-butanol (3 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (3 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de clorito sódico (164 mg, 1,8 mmol) y fosfato sódico monobásico dihidrato (381 mg, 2,445 mmol) en agua (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se trató con más cantidad de clorito sódico (218 mg, 2,4 mmol) y fosfato sódico monobásico dihidrato (509 g, 3,26 mmol) en agua (1,5 ml) y 2-metil-2-buteno (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h más. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC prep. para dar ácido 5-[4-(1-acetilpirrolidin-3-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico (25 mg) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 383,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (a, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (m, 4H), 3,1-3,9 (m, 5 H), 2,2-2,5 (m, 1H), 1,9-2,1 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 16

ácido 6-cloro-5-{4-[1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico



20

Etapa 1

3-(4-bromofenil)-1-(metilsulfonyl)pirrolidina

Se añadió trietilamina (192 mg, 1,9 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 3-(4-bromofenil)pirrolidina (200 mg, 0,76 mmol) en THF anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se trató con cloruro de metanosulfonyl (100 mg, 0,84 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar 3-(4-bromofenil)-1-(metilsulfonyl)pirrolidina (0,25 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido que se usó directamente para la siguiente etapa. EM (EN+) 303,9, 305,9 (⁷⁹Br M+H, ⁸¹Br M+H)⁺

30 Etapa 2

3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]-1-(metilsulfonyl)pirrolidina

A una mezcla desgasificada de 3-(4-bromofenil)-1-(metilsulfonyl)pirrolidina (125 mg, 0,38 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (128,8 mg, 0,57 mmol) y KOAc (112 mg, 1,14 mmol) en dioxano seco (4 ml) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (14 mg, 0,019 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar 3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]-1-(metilsulfonyl)pirrolidina (150 mg) en forma de un aceite que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (EN+) 269,7 (M+H)⁺ [M = R(OH)₂].

40 Etapa 3

6-cloro-5-{4-[1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il]fenil}-1H-indolo-3-carbaldehído

A una mezcla desgasificada de 3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]-1-(metilsulfonyl)pirrolidina en bruto (asumida 0,38 mmol), 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (98,4 mg, 0,38 mmol) y carbonato potásico acuoso 2 N (0,76 ml, 1,52 mmol) en tolueno (2,25 ml) y etanol (0,75 ml) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (27,8 mg, 0,038 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C en

45

un microondas durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (0:100 a 100:0) para dar 6-cloro-5-[4-[1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (100 mg) en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN+) 402,9 (M+H)⁺.

Etapa 4

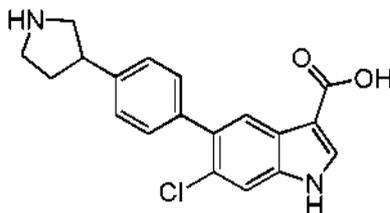
ácido 6-cloro-5-[4-[1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 6-cloro-5-[4-[1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (120 mg, 0,298 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y terc-butanol (5 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (4 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una solución de clorito sódico (299,5 mg, 3,29 mmol) y fosfato sódico monobásico dihidrato (697 mg, 4,47 mmol) en agua (2 ml). Después de agitar la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente, se añadió más cantidad de clorito sódico (399,3 mg, 4,39 mmol) y fosfato sódico monobásico dihidrato (930 mg, 5,96 mmol) en agua (2 ml) y 2-metil-2-buteno (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC prep. para dar ácido 6-cloro-5-[4-[1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]fenil]-1H-indolo-3-carboxílico (56 mg) en forma de un sólido de color blanco.

EM (EN+) 441,0 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s, 1H), 11,96 (a, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 3,77 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,1 (m, 1H).

20 Ejemplo de referencia 17

ácido 6-cloro-5-[4-(pirrolidin-3-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

3-(4-bromofenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió trietilamina (192 mg, 1,9 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 3-(4-bromofenil)pirrolidina (200 mg, 0,76 mmol) en THF anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (183 mg, 0,84 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar 3-(4-bromofenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,29 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite que se usó directamente en la siguiente etapa. EM (EN+) 269,9 (M- tBu+H)⁺

Etapa 2

3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla desgasificada de 3-(4-bromofenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (124 mg, 0,38 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (129 mg, 0,57 mmol) y KOAc (112 mg, 1,14 mmol) en 1,4-dioxano seco (4 ml) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (14 mg, 0,019 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 40 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (0:100 a 22:78) para dar 3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,68 (s, 4H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,40-3,18 (m, 3H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,95 (s, 6H),

Etapa 3

3-[4-(6-cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla desgasificada de 3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (85 mg, 0,237 mmol), 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (67,3 mg, 0,26 mmol) y carbonato potásico acuoso 2 N

(0,47 ml, 0,94 mmol) en tolueno (1,12 ml) y etanol (0,38 ml) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (17,3 mg, 0,0237 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (EtOAc/éter de petróleo = 1:2) para dar 3-[4-(6-cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (40 mg) en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN+) 447,0 (M+Na)⁺.

Etapa 4

ácido 5-{4-[1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 3-[4-(6-cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (43 mg, 0,1 mmol) en acetonitrilo (1,2 ml) y *tert*-butanol (1,2 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (1,2 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de clorito sódico (100 mg, 1,1 mmol) y fosfato sódico monobásico dihidrato (234 mg, 1,5 mmol) en agua (0,6 ml). Después de agitar la mezcla resultante durante 2 h a temperatura ambiente, se añadió más cantidad de clorito sódico (134 mg, 1,47 mmol) y fosfato sódico monobásico dihidrato (312 mg, 2,0 mmol) en H₂O (0,6 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC prep. para dar ácido 5-{4-[1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico (16 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 463,1 (M+Na)⁺.

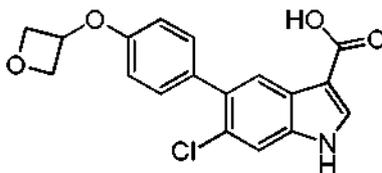
Etapa 5

ácido 6-cloro-5-[4-(pirrolidin-3-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

A una mezcla de ácido 5-{4-[1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico (15 mg, 0,0341 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió TFA (0,213 g, 1,87 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar ácido 6-cloro-5-[4-(pirrolidin-3-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico (15 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (EN+) 341,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,99 (a, 1H), 8,92 (a, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (m, 4H), 3,70 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,17 (m, 1H), 2,04 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 18

ácido 6-cloro-5-[4-(oxetan-3-iloxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

3-(4-bromofenoxi)oxetano

A oxetan-3-ol (112 mg, 1,5 mmol) en THF (5 ml) se añadió 4-bromofenol (200 mg, 1,16 mmol), trifenilfosfina polimérica (0,5 g, 1,5 mmol) y DIAD (305 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 2 min y se agitó a 110 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaOH 2 M (3 x 15 ml) y salmuera (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:10) para dar 3-(4-bromofenoxi)oxetano (140 mg, 53 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (d, 2H), δ 6,55 (d, 2H), 5,19-5,13 (m, 1H), 4,97-4,94 (m, 2H), 4,76-4,73 (m, 2H).

Etapa 2

5,5-dimetil-2-[4-(oxetan-3-iloxi)fenil]-1,3,2-dioxaborinano

A una solución de 3-(4-bromofenoxi)oxetano (266 mg, 1,16 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (288 mg, 1,27 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (83 mg, 0,116 mmol) y KOAc (0,57 g, 5,82 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 3 min y se calentó a 110 °C en un microondas durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para dar un residuo, que se disolvió con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con salmuera (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:10 a 1:2) para dar 5,5-dimetil-2-[4-(oxetan-3-iloxi)fenil]-1,3,2-dioxaborinano (90 mg,

30 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, 2H), 6,67 (d, 2H), 5,23 (m, 1H), 4,99-4,96 (m, 2H), 4,78-4,75 (m, 2H), 3,75 (s, 4H), 1,01 (s, 6H),

Etapa 3

6-cloro-5-[4-(oxetan-3-iloxi)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

- 5 A una solución de 5,5-dimetil-2-[4-(oxetan-3-iloxi)fenil]-1,3,2-dioxaborinano (90 mg, 0,35 mmol) en etanol (1,4 ml) se añadió 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (110 mg, 0,43 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (26 mg, 0,036 mmol), carbonato potásico acuoso 2 M (0,7 ml, 1,4 mmol) y tolueno (4 ml). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 3 min y se calentó a 110 °C mediante irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para dar un residuo, que se disolvió con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con salmuera (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:10 a 1:1) para dar 6-cloro-5-[4-(oxetan-3-iloxi)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (100 mg, 87 %) en forma de un aceite incoloro.

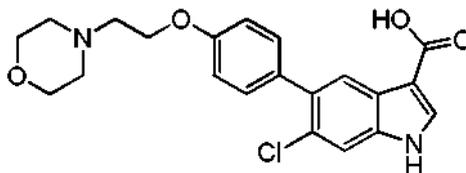
Etapa 4

- 15 ácido 6-cloro-5-[4-(oxetan-3-iloxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 6-cloro-5-[4-(oxetan-3-iloxi)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (100 mg, 0,34 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió terc-butanol (4 ml), agua (4 ml) y 2-metil-2-buteno (2,52 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 minutos y se trató con clorito sódico (620 mg, 9,25 mmol) y fosfato sódico monobásico (1,45 g, 9,29 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se interrumpió con sulfito sódico y la mezcla se concentró al vacío para dar un residuo, que se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep. para dar ácido 6-cloro-5-[4-(oxetan-3-iloxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico (45 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (EN+) 343,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,32 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 5,35-5,32 (m, 1H), 4,97-4,94 (m, 2H), 4,61-4,58 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 19

ácido 6-cloro-5-[4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

- 30 4-[2-(4-bromofenoxi)etil]morfolina

A una mezcla de 2-(morfolin-4-il)etanol (197 mg, 1,5 mmol) en THF (5 ml) se añadió 4-bromofenol (200 mg, 1,16 mmol), trifenilfosfina polimérica (0,5 g, 1,5 mmol) y DIAD (305 mg, 1,5 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 2 min y se agitó a 110 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se disolvió con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaOH acuoso 2 M (3 x 15 ml) y salmuera (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 4-[2-(4-bromofenoxi)etil]morfolina (480 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (d, 2H), δ 6,70 (d, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,74-3,71 (m, 4H), 2,78 (t, 2H), 2,57-2,55 (m, 4H).

Etapa 2

- 40 4-{2-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenoxi]etil}morfolina

A una solución de 4-[2-(4-bromofenoxi)etil]morfolina (498 mg, 1,74 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (431 mg, 1,91 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (124 mg, 0,174 mmol) y KOAc (0,853 g, 8,7 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 3 min y se calentó a 110 °C mediante irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para dar un residuo, que se disolvió con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 4-{2-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenoxi]etil}morfolina (190 mg, 34 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3

6-cloro-5-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-1H-indolo-3-carbaldehído

A una solución de 4-{2-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenoxi]etil}morfolina (190 mg, 0,6 mmol) en etanol (2,4 ml) se añadieron 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (187 mg, 0,72 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (45 mg, 0,06 mmol), carbonato potásico acuoso 2 M (1,2 ml, 2,4 mmol) y tolueno (7 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 3 min y se calentó a 110 °C mediante irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para dar un residuo, que se disolvió con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 6-cloro-5-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-1H-indolo-3-carbaldehído (130 mg, 57 %) en forma de un aceite de color amarillo.

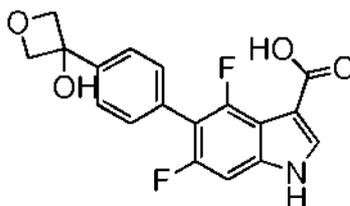
Etapa 4

ácido 6-cloro-5-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 6-cloro-5-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-1H-indolo-3-carbaldehído (130 mg, 0,34 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió terc-butanol (4 ml), agua (4 ml) y 2-metil-2-buteno (2,76 ml). Después de agitar durante 2 min, se añadieron clorito sódico (680 mg, 10,15 mmol) y fosfato sódico monobásico (1,59 mg, 10,19 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se interrumpió con sulfito sódico y la mezcla se concentró al vacío para dar un residuo, que se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep. para dar ácido 6-cloro-5-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico (30 mg, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN+) 401,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,28 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 4,31 (m, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 2,96 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 20

ácido 4,6-difluoro-5-[4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

4-bromo-3,5-difluoro-2-yodoanilina

A una solución de la 4-bromo-3,5-difluoroanilina (5 g, 20 mmol) en ácido acético (60 ml) se añadió NIS (5,68 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y se vertió en agua (300 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH acuoso 1 N (200 ml) y tiosulfato sódico acuoso saturado (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo oleoso se filtró a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo (4:1). El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (7,34 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,44 (dd, J = 10,00, 1,95 Hz, 1H) 4,46 (s a, 2H).

Etapa 2

4-bromo-3,5-difluoro-2-[(trimetilsilil)etnil]anilina

Una solución de 4-bromo-3,5-difluoro-2-yodoanilina (3,0 g, 9,0 mmol) en trietilamina (50 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, después se trató con yoduro de cobre (209 mg, 1,10 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), (769 mg 1,10 mmol) y etnil(trimetil)silano (1,42 ml, 10,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se volvió oscura y se formó un precipitado. Después de dos horas, la mezcla de reacción se trató con DMF (8 ml) y se agitó durante 72 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, destilando azeotrópicamente con heptanos (3 x 100 ml). El aceite de color negro se repartió entre éter dietílico (300 ml) y agua (300 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido de color oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (1,75 g). EM (EN+) 306,0 ((M+2)+H)⁺.

Etapa 3

5-Bromo-4,6-difluoro-1H-indol

Una solución de 4-bromo-3,5-difluoro-2-[(trimetilsilil)etini]Janilina (1,75 g, 5,77 mmol) en DMF (80 ml) se trató con yoduro de cobre (2,2 g, 11,5 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 3,75 horas. La mezcla de reacción de color negro se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado (300 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo/heptano (2:1, 3 x 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color negro. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con heptanos/EtOAc (100:0 a 1:1) para dar el compuesto del título (350 mg). EM (EN+) 233,9 ((M+2)+H)⁺

10 Etapa 4

5-bromo-4,6-difluoro-1H-indolo-3-carbaldehído

A una solución de 5-bromo-4,6-difluoro-1H-indol (285 mg, 1,23 mmol) en DMF (2 ml) se añadió N-(clorometilideno)-N-metilmetanaminio (236 mg, 1,84 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se trató con más cantidad de N-(clorometilideno)-N-metilmetanaminio (100 mg). La mezcla se agitó durante 30 minutos más a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se trató con NaOH acuoso 1 N (2,5 ml) y agua (2,5 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se diluyó con THF (2 ml) y agua (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron con agua y heptanos y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (157 mg) en forma de un sólido de color pardo. EM (EN+) 261,8 ((M+2)+H)⁺.

Etapa 5

3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]oxetan-3-ol

Una mezcla de 3-(4-bromofenil)oxetan-3-ol (345 mg, 1,51 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (374 mg, 1,66 mmol), KOAc (704 mg, 7,18 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (55 mg, 0,075 mmol) se cerró herméticamente en un recipiente de reacción y se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con 1,4-dioxano desoxigenado anhidro (5 ml) y se calentó a 110 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de celite, eluyendo con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título.

Etapa 6

30 4,6-difluoro-5-[4-(3-hidroxióxetan-3-il)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

Una mezcla de 5-bromo-4,6-difluoro-1H-indolo-3-carbaldehído (157 mg, 0,64 mmol), 3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]oxetan-3-ol (190 mg, 0,725 mmol) y carbonato potásico acuoso 2 M (1,2 ml, 2,4 mmol) en tolueno (4 ml) y etanol (2 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, después se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (44 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo y cloruro de amonio. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto del título (38 mg).

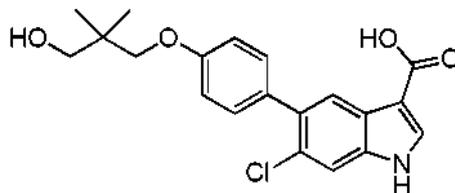
Etapa 7

40 ácido 4,6-difluoro-5-[4-(3-hidroxióxetan-3-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Una solución de 4,6-difluoro-5-[4-(3-hidroxióxetan-3-il)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (38 mg, 0,12 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y terc-butanol caliente (0,3 ml). La mezcla de reacción se trató con 2-metil-2-buteno (0,3 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de clorito sódico (199 mg, 2,36 mmol) e hidrato monobásico de fosfato potásico (332 mg, 2,41 mmol) en agua (1 ml) mediante un embudo de adición. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2 ml) y NH₄Cl (2 ml). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó usando HPLC prep. para dar el compuesto del título (4,3 mg). EM (EN+) 346,0 (M+H)⁺. Tiempo de retención: 2,04 min. Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm. Modificador: TFA al 0,05 %. Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, PARADA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min. Flujo: 2,0 ml/min.

Ejemplo de referencia 21

ácido 2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

5 3-(4-bromofenoxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol

A una mezcla de 4-bromofenol (300 mg, 1,74 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 3-bromo-2,2-dimetilpropan-1-ol (579 mg, 3,47 mmol) y carbonato potásico (720 mg, 5,22 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno tres veces y se calentó a 90 °C durante 48 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo = 1:10 a 1:1) para dar 3-(4-bromofenoxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol (130 mg, 29 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,02 (s, 6H),

Etapa 2

15 3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenoxi]-2,2-dimetilpropan-1-ol

A una solución de 3-(4-bromofenoxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol (130 mg, 0,5 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (125 mg, 0,55 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (36 mg, 0,05 mmol) y acetato potásico (245 mg, 2,5 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 3 min y se calentó a 110 °C mediante irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío para dar un residuo, que se disolvió con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con salmuera (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo = 1:10 a 1:2) para dar 3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenoxi]-2,2-dimetilpropan-1-ol (60 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,75 (s, 4H), 3,55 (s, 2H), 1,03 (s, 6H), 1,01 (s, 6H),

Etapa 3

25 6-cloro-5-[4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

A una solución de 3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenoxi]-2,2-dimetilpropan-1-ol (60 mg, 0,21 mmol) en tolueno (6 ml) se añadió 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (64 mg, 0,25 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (15 mg, 0,021 mmol), carbonato potásico acuoso 2 M (0,42 ml, 0,84 mmol) y etanol (2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 3 min y se calentó a 110 °C mediante irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío para dar un residuo, que se disolvió con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con salmuera (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 6-cloro-5-[4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (60 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 4

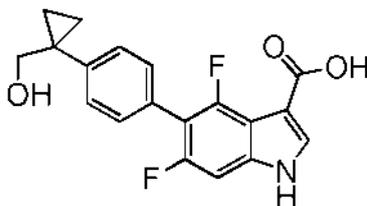
35 ácido 2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 6-cloro-5-[4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (60 mg, 0,17 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió terc-butanol (3 ml), agua (3 ml) y 2-metil-2-buteno (1,38 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 min y después se trató con clorito sódico (338 mg, 3,76 mmol) y fosfato sódico monobásico (787 mg, 5,04 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con sulfito sódico y se concentró al vacío para dar un residuo, que se disolvió con acetato de etilo (50 ml), se lavó con salmuera (3 x 15 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar ácido 2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico (20 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (EN-) 372,1 (M-H)⁻. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,04 (s, 6H),

45

Ejemplo de referencia 22

ácido 4,6-difluoro-5-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

5 {1-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]ciclopropil}metanol

A una solución de [1-(4-bromofenil)ciclopropil]metanol (1200 mg, 5,3 mmol) en THF (40 ml) se añadió 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (1600 mg, 6,87 mmol), KOAc (2600 mg, 26,5 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (197 mg, 0,27 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C en una atmósfera de N₂ durante 3 horas. La reacción se filtró, el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (1,3 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 3,75 (s, 4H), 3,68 (s, 2H), 0,99 (s, 6H), 0,88 (m, 2H), 0,85 (m, 2H).

Etapa 2

4,6-difluoro-5-{4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil}-1H-indolo-3-carbaldehído

Una solución de 5-bromo-4,6-difluoro-1H-indolo-3-carbaldehído (200 mg, 0,77 mmol) y {1-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]ciclopropil}metanol (200 mg, 0,77 mmol) en tolueno (6 ml) y EtOH (2 ml) se añadió una solución de carbonato potásico (318 mg, 2,31 mmol) en agua (1,0 ml) y Pd(dppf)Cl₂ (31 mg, 0,04 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (70 mg, 28 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 10,00 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 3,69 (s, 2H), 0,89 (s, 4H).

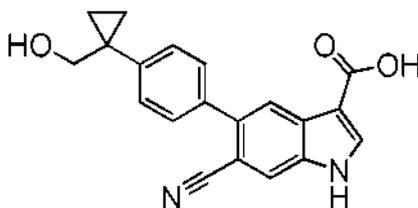
Etapa 3

ácido 4,6-difluoro-5-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 4,6-difluoro-5-{4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil}-1H-indolo-3-carbaldehído (70 mg, 0,214 mmol) en acetonitrilo (4,6 ml), t-Butanol (4,6 ml) y 2-metil-2-buteno (3,0 ml) se añadió una solución de clorito sódico (289 mg, 4,28 mmol) y NaH₂PO₄ (590 mg, 4,28 mmol) en agua (4,6 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se interrumpió con una solución de sulfato sódico (674 mg, 5,35 mmol) en agua (5,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml x 1) y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se purificaron, lo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (17,4 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (AP+) 343,9 (M+1)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 3,71 (s, 2H), 0,91 (s, 4H).

Ejemplo de referencia 23

ácido 6-ciano-5-(4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil)-1H-indolo-3-carboxílico



35 Etapa 1

3-formil-5-(4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil)-1H-indolo-6-carbonitrilo

A una suspensión de 5-bromo-3-formil-1H-indolo-6-carbonitrilo (300 mg, 1,20 mmol) y {1-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]ciclopropil}metanol (358 mg, 1,10 mmol) en tolueno (4 ml) y etanol (2 ml) se añadió carbonato potásico ac. 2 M (2 ml, 4 mmol) y después se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. La reacción se trató con

[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio y diclorometano (98 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 115 °C en un vial para microondas de 20 ml cerrado herméticamente durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se extrajo y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó un periodo adicional con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sulfato de magnesio se lavó con una solución al 20 % de metanol/diclorometano y se concentró a presión reducida, produciendo 370 mg de un material en bruto. Se pasó metanol (40 ml) a través del lecho de celite anterior y el filtrado se concentró a presión reducida, produciendo 100 mg de un sólido de color amarillo. Los materiales en bruto se combinaron y se purificaron usando la unidad de cromatografía automatizada Biotage SP4 (SNAP, columna de gel de sílice de 50 g) y eluyendo con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo, seguido de un gradiente de 0-20 % de metanol/diclorometano para producir 236 mg (62 %) del compuesto del título en forma de un sólido. EM (EN+) 315,5 (M-H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,98 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,52 (d, 4H), 3,71 (s, 2H), 0,93 (m, 4H)

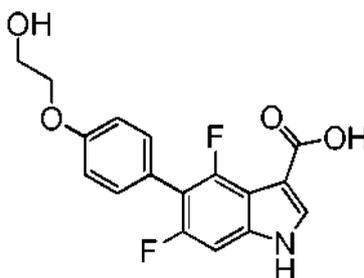
15 Etapa 2

ácido 6-ciano-5-{4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico

Una solución parcial/suspensión de 3-formil-5-{4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil}-1H-indolo-6-carbonitrilo (236 mg, 0,746 mmol) en tetrahidrofurano/t-butanol (6 ml/6 ml) se trató con 2-metil-2-buteno (4 ml, 40 mmol), seguido de una solución de clorito sódico (942 mg, 11 mmol) y fosfato sódico (monobásico y monohidrato, 1585 mg, 11,48 mmol) en agua (4 ml) mediante una pipeta de vidrio. La reacción se tapó y se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se vertió en una solución semidiluida de cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (tres veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 346 mg del producto deseado en bruto. El material en bruto se diluyó con metanol (25 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente lentamente. Según se enfriaba la solución, los laterales del matraz se rasparon con una pipeta de vidrio y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, dando como resultado un precipitado. El precipitado mostró birrefringencia al microscopio y la mezcla se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente (18 horas). Después de 18 horas, la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con metanol (2 ml) y se secó a alto vacío durante 40 minutos, produciendo 127 mg (51 %) del producto deseado en forma de un sólido cristalino. El intervalo de punto de fusión se determinó mediante una temperatura inicial de 250 °C y un gradiente de 2 °C/minuto que produjo un punto de fusión de 270,9-271,6 °C (determinado mediante el aparato de punto de fusión B-545 de Buchi). EM (EN+) 331,4 (M-H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,35 (s a, 1H), 12,33 (s a, 1H), 8,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,73 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 0,86-0,93 (m, 2H), 0,78-0,85 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 24

ácido 4,6-difluoro-5-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

40 2-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenoxi]etanol

Una mezcla de bis(glicolato de neopentilo)diboro (8,52 g, 24,96 mmol), acetato potásico secado al horno (10,4 g, 105,97 mmol) y 2-(4-bromo-fenoxi)-etanol (4,93 g, 22,71 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos y después se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, diclorometano (1,26 g, 1,544 mmol) y se calentó a 100 °C durante una noche (16 horas). A la mañana siguiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de celite, lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto (17,7 g) se dividió en dos lotes y se purificaron usando la unidad de cromatografía automatizada SP4 de Biotage (SNAP, columna de gel de sílice de 100 g para cada lote) y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/heptano, produciendo 5,28 g (93 %) del compuesto del título (9,7:1 de producto deseado a subproductos de

boronato). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,74 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,19-4,02 (m, 2H), 4,01-3,85 (m, 2H), 3,75 (s, 4H), 1,02 (s, 6H),

Etapa 2

4,6-difluoro-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

- 5 Una solución de 5-bromo-4,6-difluoro-1H-indolo-3-carbaldehído (150 mg, 0,58 mmol) y 2-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenoxi]etanol (158 mg, 0,64 mmol) en tolueno (5 ml) y EtOH (1,6 ml) se añadió a una solución de carbonato potásico (240 mg, 1,74 mmol) en agua (1,2 ml) y Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 0,029 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la reacción estaba completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (70 mg, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 10,00 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,90 (t, 2H).

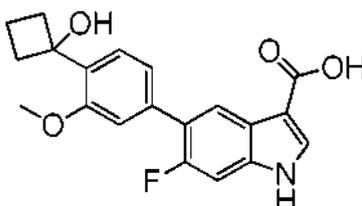
Etapa 3

- 15 ácido 4,6-difluoro-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 4,6-difluoro-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (70 mg, 0,221 mmol) en acetonitrilo (4,6 ml), t-butanol (4,6 ml) y 2-metil-2-buteno (3,0 ml) se añadió una solución de clorito sódico (298 mg, 4,42 mmol) y dihidrogenofosfato sódico (610 mg, 4,42 mmol) en agua (4,6 ml) en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la reacción estaba completa. La reacción se interrumpió con una solución de sulfito sódico (612 mg, 4,86 mmol) en agua (5,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar un residuo en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (21,1 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (AP+) 333,9 (M+1)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,92 (t, 2H)

25 Ejemplo 25

ácido 6-fluoro-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

1-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-metoxifenil]ciclobutanol

- 30 Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 1-(4-bromo-2-metoxifenil)ciclobutanol (4,756 g, 18,50 mmol), dioxano (90 ml), bis(glicolato de neopentilo)diboro (4,60 g, 20,3 mmol) y acetato potásico (secado al horno, 9,08 g, 92,5 mmol). Se burbujó nitrógeno a través de la solución durante 10 minutos. Después se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, diclorometano (1,09 g, 1,33 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó usando el sistema Biotage Isolera One (SNAP, columna de gel de sílice de 100 g) y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/heptano, produciendo 4,86 g (90 %) del compuesto del título en forma de un aceite que solidificó después de un periodo de reposo. CG/EM: 289 (m/z). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,77 (s, 4H), 2,43-2,58 (m, 2H), 2,28-2,42 (m, 2H), 1,94-2,10 (m, 1H), 1,58-1,69 (m, 1H), 1,03 (s, 6H).

Etapa 2

6-fluoro-5-[4-(3-hidroxioxetan-3-il)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

- 45 A una solución de 3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-metoxifenil]oxetan-3-ol (101 mg, 0,348 mmol) y 5-bromo-6-fluoro-1H-indolo-3-carbaldehído (88,5 mg, 0,365 mmol) en tolueno/etanol (8 ml, 3:1) se añadió carbonato potásico 2 N (145 mg, 1,051 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0,041 mol). La reacción se desgasificó con N₂ durante 2 minutos. La reacción se calentó a 110 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título

(86 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,98 (s, 1H), 8,80 (s a, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,62 (s, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,64 (m, 1H)

Etapa 3

5 ácido 6-fluoro-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxílico

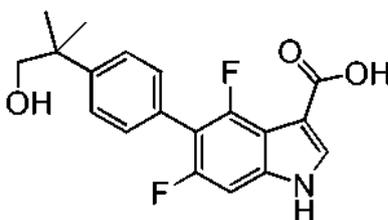
Se disolvió 6-fluoro-5-[4-(3-hidroxioxetan-3-il)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (86 mg, 0,2534 mmol) en MeCN (6 ml) y t-butanol caliente (6 ml). Después, se añadió 2-metil-2-buteno (4 ml) y se enfrió a 0 °C. Se disolvieron clorito sódico (342 mg, 5,07 mmol) y dihidrogenofosfato sódico dihidrato (791 mg, 5,07 mmol) en agua (3 ml). La solución acuosa se añadió gota a gota a la solución orgánica mediante un embudo de adición y el baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con sulfito sódico acuoso saturado, se concentró para retirar los extractos orgánicos y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron y se concentraron para dar un residuo en bruto, que se purificó por prep HPLC para proporcionar el compuesto del título (7,3 mg, 8,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

10

15 EM (AP+) 337,8 (M-H₂O+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s, 1H), 11,90 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,61 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 26

ácido 4,6-difluoro-5-[4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



20

Etapa 1

2-(4-bromofenil)-2-metilpropan-1-ol

A una solución de [2-(4-bromofenil)-2-metilpropoxi](terc-butil)dimetilsilano (500 mg, 1,46 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió gota a gota HCl/MeOH (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró para dar un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (250 mg, 75 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,23 (s, 6H),

25

Etapa 2

2-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]-2-metilpropan-1-ol

A una solución de 2-(4-bromofenil)-2-metilpropan-1-ol (250 mg, 1,1 mmol) y 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (298 mg, 1,3 mmol) en THF (20 ml) se añadió KOAc (539 mg, 5,5 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (40 mg, 0,055 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar un material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (120 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 3,69 (s, 4H), 3,56 (m, 2H), 1,27 (s, 6H), 0,95 (s, 6H).

30

35

Etapa 3

4,6-difluoro-5-[4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

A una solución de 2-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]-2-metilpropan-1-ol (102 mg, 0,386 mmol) y 5-bromo-4,6-difluoro-1H-indolo-3-carbaldehído (100 mg, 0,386 mmol) en tolueno (6 ml) y EtOH (2 ml) se añadió una solución de carbonato potásico (160 mg, 1,159 mmol) en agua (1,0 ml) y Pd(dppf)Cl₂ (15,8 mg, 0,019 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (40 mg, 32 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 10,0 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 3,63 (s, 2H), 1,36 (s, 6H),

40

45

Etapa 4

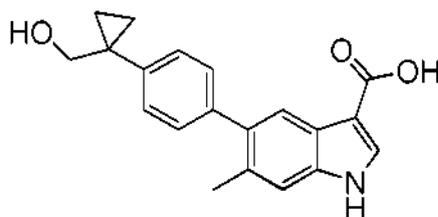
ácido 4,6-difluoro-5-[4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 4,6-difluoro-5-[4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (40 mg, 0,122 mmol) en acetonitrilo (2,3 ml), t-butanol (2,3 ml) y 2-metil-2-buteno (1,5 ml) se añadió una solución de clorito sódico (164 mg, 2,43 mmol) y dihidrogenofosfato sódico (335 mg, 2,43 mmol) en agua (2,3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se interrumpió con una solución de sulfito sódico (337 mg, 2,68 mmol) en agua (5,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar un residuo en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (14,6 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM (AP+) 367,8 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 3,64 (s, 2H), 1,37 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 27

Ácido 5-{4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil}-6-metil-1H-indolo-3-carboxílico



15

Etapa 1

5-bromo-6-metil-1H-indolo-3-carbaldehído

Se mezclaron juntos oxicluro de fósforo (0,73 g, 4,79 mmol) y DMF (5,0 ml) y se agitaron durante 5 min. Se añadió lentamente una solución de 5-bromo-6-metil-1H-indol (500 mg, 2,39 mmol) en DMF (3,0 ml) a la solución y se formó un sólido completo, lo que detuvo la agitación. La solución se ajustó a pH = 10 con NaOH 1 N, después se calentó a 100 °C durante 1 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se filtraron y se secaron para dar el compuesto del título (480 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,2 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 2,44 (s, 3H).

20

Etapa 2

5-{4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil}-6-metil-1H-indolo-3-carbaldehído

Una solución de 5-bromo-6-metil-1H-indolo-3-carbaldehído (200 mg, 0,84 mmol) y {1-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]ciclopropil}metanol (242 mg, 0,93 mmol) en tolueno (6 ml) y EtOH (2,0 ml) se añadió a una solución de carbonato potásico (350 mg, 2,52 mmol) en agua (1,0 ml) y Pd(dppf)Cl₂ (34 mg, 0,042 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la reacción estaba completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar un material en bruto ARRR!!!!, que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (190 mg, 74 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 0,89 (d, 4H).

30

Etapa 3

ácido 5-{4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil}-6-metil-1H-indolo-3-carboxílico

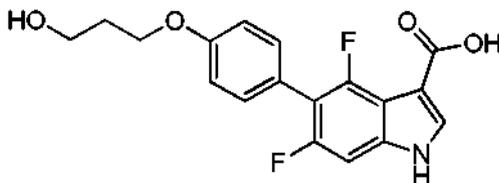
A una solución de 5-{4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil}-6-metil-1H-indolo-3-carbaldehído (50 mg, 0,164 mmol) en acetonitrilo (3,3 ml), t-butanol (3,3 ml) y 2-metil-2-buteno (2,2 ml) se añadió una solución de clorito sódico (221 mg, 3,28 mmol) y dihidrogenofosfato sódico (452 mg, 3,28 mol) en agua (3,3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se interrumpió con una solución de sulfito sódico (455 mg, 3,61 mmol) en agua (3,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar un residuo en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (9,3 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (AP+) 322,1 (M+1)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 7,89 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 0,89 (m, 4H).

40

45

Ejemplo de referencia 28

ácido 4,6-difluoro-5-[4-(3-hidroxiopropoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

5 3-(4-bromofenoxi)propan-1-ol

A una solución de 4-bromofenol (10 g, 58 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 3-bromopropan-1-ol (9,6 g, 69 mmol) y carbonato potásico (13,6 g, 98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La CLEM mostró que la reacción estaba casi completa. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (14,7 g, cuant.). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,36 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 1,96 (m, 2H).

Etapa 2

3-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenoxi)propan-1-ol

A una suspensión de acetato potásico secado al horno (27,6 g, 281 mmol) y 3-(4-bromofenoxi)propan-1-ol (13,0 g, 56,3 mmol) en dioxano seco (100 ml) se añadió bis(glicolato de neopentilo)diboro (14,0 g, 61,9 mmol). El disolvente se desgasificó pasando nitrógeno a través del sistema durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (1,0 g, 1,3 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y después se filtró a través de celite y se separó. Después, el residuo se filtró a través de un lecho de gel de sílice con acetato de etilo y después se concentró al vacío. Después, el residuo se adsorbió sobre una columna de 25 g con dicloroetano y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100 g, EtOAc al 20-60%/Heptano). El único pico principal se aisló para dar el producto del título en forma de un aceite de color amarillo (17,78 g, cuant.) que se usó sin purificación adicional. CGEM: 264

Etapa 3

4,6-difluoro-5-[4-(3-hidroxiopropoxi)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

A la suspensión de 5-bromo-4,6-difluoro-1H-indolo-3-carbaldehído se añadió carbonato potásico 2 M (0,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Después, se añadió 3-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenoxi)propan-1-ol (120 mg, 0,46 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (20 mg) a la reacción. La reacción se calentó a 90 °C durante 30 min. El disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto del título (30 mg, 20 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 4

ácido 4,6-difluoro-5-[4-(3-hidroxiopropoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

A una mezcla de 4,6-difluoro-5-[4-(3-hidroxiopropoxi)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (30 mg, 0,1 mmol) en ACN/t-butanol = 1/1 (2 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (0,5 ml) y se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota la solución acuosa de clorito sódico (180 mg, 0,5 ml) y dihidrogenofosfato sódico (270 mg, 2 mmol) en agua (0,5 ml) mediante un embudo de adición. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La reacción se interrumpió con sulfito sódico. La mezcla se repartió entre diclorometano y agua. Los extractos orgánicos combinados se concentraron para dar un residuo, que se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (15 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (AP+) 348,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,74 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,03-6,98 (m, 3H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 2,04-2,01 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 29

ácido 6-cloro-5-(3-metoxifenil)-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

5 6-cloro-5-(3-metoxifenil)-1H-indolo-3-carbaldehído

A una solución de 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (300 mg, 2 mmol) en dioxano/DMF = 1/1 (4 ml) se añadió ácido (3-metoxifenil)borónico (463 mg, 1,8 mmol), carbonato potásico (828 mg, 6 mmol) en agua (1 ml) y Pd(dppf)Cl₂ (50 mg) en un vial de microondas. El vial cerrado herméticamente se irradió en el microondas en un sintetizador Biotage Smith a 110 °C durante 30 min, la TLC (éter de petróleo/ acetato de etilo=1:1) mostró que la reacción estaba completa. El disolvente se retiró al vacío y la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron por combi-flash para dar el compuesto del título (270 mg, 47 %) en forma de un sólido de color amarillo.

10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,90 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,01-6,93 (m, 3H), 3,84 (s, 3H)

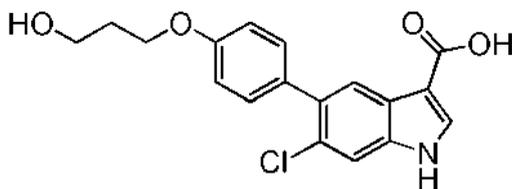
15 Etapa 2

ácido 6-cloro-5-(3-metoxifenil)-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 6-cloro-5-(3-metoxifenil)-1H-indolo-3-carbaldehído (100 mg, 0,35 mmol) en ACN/t-butanol=1/1(4 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (1 ml) a 0 °C y se agitó durante 10 min. Después, se añadió gota a gota una solución acuosa de clorito sódico (315 mg, 3,5 mmol) y dihidrogenofosfato sódico (480 mg, 3,5 mmol) en agua (1 ml) al sistema. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La reacción se interrumpió con sulfito sódico. La mezcla se repartió entre DCM y agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (40 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (AP-) 300,1 (M-1)⁻. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H), 3,84 (m, 1H).

25 **Ejemplo de referencia 30**

ácido 6-cloro-5-[4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

6-cloro-5-[4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

30 A una solución de 3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenoxi]propan-1-ol (4,9 g, 18,6 mmol) en etanol (25 ml) se añadió 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (4,0 g, 15 mmol), seguido de tolueno (50 ml) y carbonato potásico ac. 2 N (26,3 ml, 52,6 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 15 min, después se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,46 g, 0,62 mol) y la reacción se calentó a 100 °C. Se añadió una porción adicional de 3-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenoxi]propan-1-ol (1,0 g) en etanol (4 ml) y el calentamiento continuó durante 30 min. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La reacción se repartió entre agua y EtOAc y se agitó. Las fases se separaron y las fases orgánicas se lavaron con agua, lo que dio como resultado una emulsión espesa. La emulsión se filtró a través de celite para intentar romper la emulsión que había limitado el efecto. Después de un periodo de reposo, la emulsión se redujo. Las fases se separaron y la orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se separó. El residuo se disolvió en su mayor parte en MeOH, se filtró para retirar los sólidos, después se adsorbió sobre gel de sílice y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30-100 %/Heptano). El segundo pico se aisló para proporcionar el compuesto del título (2,2 g,

40

43 %) en forma de un sólido de color amarillo que se recogió para la siguiente reacción sin purificación adicional. EM (AP+) 330,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,22 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 4,57 (t, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,59 (c, 2H), 1,90 (quin., 2H).

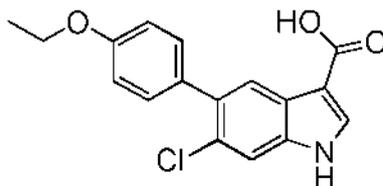
Etapa 2

5 ácido 6-cloro-5-[4-(3-hidroxiopropoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

A una suspensión fina enfriada con hielo de 6-cloro-5-[4-(3-hidroxiopropoxi)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (2,2 g, 6,7 mmol) en una mezcla de THF (60 ml) y t-BuOH (60 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (22 ml, 210 mmol). Por separado, se disolvieron clorito sódico (5,6 g, 66,7 mmol) y fosfato sódico monohidrato (monobásico, 9,2 g, 66,7 mmol) en agua (50 ml) y se añadieron a la solución original mediante un embudo de adición durante 30 min. La mezcla transparente se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió más 2-Me-2-buteno (10 ml), seguido de adición lenta de una solución de clorito sódico (2,8 g) y fosfato sódico (monobásico y monohidrato, 4,6 g) en agua (18 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron metil t-butil éter (100 ml) y heptano (100 ml) y la fase orgánica se separó y se lavó con hidróxido sódico acuoso 0,3 M. La solución acuosa se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con una mezcla de 150 ml de acetato de etilo y 50 ml de heptano. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo en bruto se disolvió en acetona se cargó sobre gel de sílice y los disolventes se retiraron. El material absorbido sobre gel de sílice se puso sobre gel de sílice y se usó cromatografía en columna ultrarrápida (acetona del 40 % al 70 %/heptanos) para proporcionar 1,5 g de un sólido de color castaño. El sólido se disolvió en MeOH a 60 °C. Se añadió gota a gota agua (10 ml) hasta que los sólidos casi persistieron. Después de 5 min, se formaron sólidos y la mezcla se dejó enfriar lentamente y se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se enjuagaron con una solución al 50 % de MeOH/agua, después se secaron sobre un pistón de nitrógeno durante 1 hora y después en una pistola de secado durante 2 horas para proporcionar el compuesto del título (1,23 g, 53 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco. Punto de fusión: 209,3-209,6. EM (AP-) 344,1 (M-H)⁻. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s, 1H), 11,92 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,56 (t, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,59 (c, 2H), 1,89 (quin., 2H).

Ejemplo de referencia 31

Ácido 6-cloro-5-(4-etoxifenil)-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

30 6-Cloro-5-(4-etoxifenil)-1H-indol

Una solución de 5-bromo-6-cloro-1H-indol (5,92 g, 25,7 mmol), carbonato sódico (5,45 g, 51,4 mmol) y ácido (4-etoxifenil)borónico (5,12 g, 30,8 mmol) en EtOH/agua/tolueno (30 ml, cada uno) se desgasificó con N₂ durante 5 minutos, se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,8 g, 16,57 mmol) y se desgasificó durante 5 minutos más. La mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en una solución diluida de NH₄Cl (200 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 9-25 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (6,03 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (a, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,02 (c, J = 7,00 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,00 Hz, 3H).

Etapa 2

2,2,2-Tricloro-1-(6-cloro-5-(4-etoxifenil)-1H-indol-3-il)etanona

A una solución de 6-cloro-5-(4-etoxifenil)-1H-indol (500,0 mg, 1,84 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió piridina (436,0 mg, 5,52 mmol) y cloruro de tricloroacetilo (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 12 horas. La mezcla se vertió en HCl 0,5 N (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 9-25 %/éter de petróleo:EtOAc) para dar el compuesto del título (70,0 mg, 9 %) en forma de un sólido de color verde. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (a, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,36 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 4,12 (c, J = 7,00 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 7,00 Hz, 3H).

Etapa 3

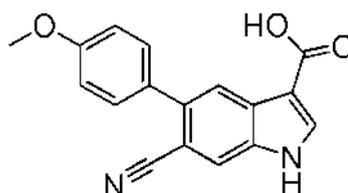
Ácido 6-cloro-5-(4-etoxifenil)-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 2,2,2-tricloro-1-(6-cloro-5-(4-etoxifenil)-1H-indol-3-il)etanona (70,0 mg, 0,17 mmol) en DME (1 ml) se añadió KOH 1 N (0,71 mmol, 0,71 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se concentró al vacío. El material en bruto se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó a pH 2,5 con HCl 1 N para formar un precipitado de color blanco. El precipitado se filtró, se lavó con agua (20 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

EM (EN+) 315,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,21 (s a, 1H), 12,00 (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 4,13 (c, J = 6,80 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 6,80 Hz, 3H).

10 Ejemplo de referencia 32

Ácido 6-ciano-5-(4-metoxifenil)-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

4'-Metoxi-5-metil-4-nitro-bifenil-2-carbonitrilo

- 15 Una mezcla de 2-bromo-4-metil-5-nitro-benzonitrilo (522,0 mg, 2,17 mmol), ácido 4-metoxifenilborónico (329,0 mg, 2,17 mmol) y carbonato potásico acuoso 2 N (6,56 ml, 13,1 mmol) en EtOH (6 ml) y tolueno (3 ml) se desgasificó con N₂ durante 5 minutos, se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (180,0 mg, 0,22 mmol) y se desgasificó con N₂ durante 5 minutos más. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y las fases se separaron. La fase orgánica se filtró y los sólidos se secaron al aire para dar el compuesto del título (145 mg). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 25-75 %/heptano) para dar el compuesto del título (337 mg). Los dos lotes del compuesto del título se combinaron (482 mg, rendimiento del 83 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).
- 20

Etapa 2

25 5-(4-Metoxi-fenil)-1H-indolo-6-carbonitrilo

- Una mezcla de 4'-metoxi-5-metil-4-nitro-bifenil-2-carbonitrilo (118,0 mg, 0,44 mmol) y tris(dimetilamino) metano (128,0 mg, 0,88 mmol) en tolueno (15 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOH (1 ml) y agua (0,10 ml) y se trató con polvo de hierro (64,0 mg, 1,15 mmol), seguido de HCl concentrado (28,0 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas más y se inactivó con NaOH acuoso 1 N (0,288 ml). La solución se filtró a través de celite y se enjuagó con EtOH (10 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (35 mg, rendimiento del 49 %). EM (EN-) 247,1 (M-1)⁻. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,68 (d, J = 2,73 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 2,73 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).
- 30

Etapa 3

35 3-Formil-5-(4-metoxi-fenil)-1H-indolo-6-carbonitrilo

- Se añadió oxiclورو de fósforo (84,3 mg, 0,54 mmol) a DMF (1 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. A esta solución se le añadió 5-(4-metoxi-fenil)-1H-indolo-6-carbonitrilo (150,0 mg, 0,60 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con más cantidad de oxiclورو de fósforo (84,3 mg, 0,54 mmol) y se agitó a 45 °C durante una hora más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 ml). La solución se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró al vacío. El material en bruto se suspendió en CH₂Cl₂ y el sólido resultante se filtró y se secó al aire para dar el compuesto del título (85 mg, rendimiento del 51 %). EM (EN-) 275,1 (M-1)⁻. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,63 (s a, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,58 (d, J = 3,12 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H).
- 40
- 45

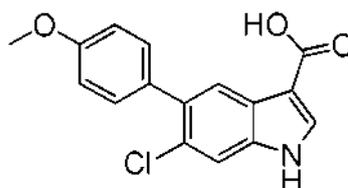
Etapa 4

Ácido 6-ciano-5-(4-metoxifenil)-1H-indolo-3-carboxílico

Una solución de clorito sódico (8,1 mg, 0,072 mmol) en agua (2 ml) se añadió gota a gota a una solución de 3-formil-5-(4-metoxi-fenil)-1H-indolo-6-carbonitrilo (50,0 mg, 0,18 mmol), fosfato sódico monohidrato (5,60 mg, 0,04 mmol) y peróxido de hidrógeno al 25 % (25,9 mg, 0,19 mmol) en MeCN (2 ml) y agua (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se calentó a temperatura ambiente. Se añadieron más cantidades de clorito sódico (16,2 mg, 0,144 mmol) y MeCN (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas más. La reacción se interrumpió con sulfito sódico (46,6 mg, 0,362 mmol) y se acidificó con HCl concentrado (1 ml) para formar precipitados. El sólido se filtró, se lavó con agua (5 ml) y se secó al aire para dar el compuesto del título (14 mg, rendimiento del 26 %). EM (EN⁻) 291,1 (M-1)⁻. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,35 (s a, 1H), 12,14 (s a, 1H), 8,29 (d, J = 2,73 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,39 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 33

Ácido 6-cloro-5-(4-metoxi-fenil)-1H-indolo-3-carboxílico



15

Etapa 1

6-Cloro-5-(4-metoxi-fenil)-1H-indol

Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-1H-indol (60,3 g, 261,6 mmol), ácido 4-metoxifenilborónico (54,8 g, 353 mmol), carbonato potásico acuoso 4 N (262 ml, 1,05 mol) en tolueno (750 ml) y EtOH (250 ml) se desgasificó con N₂ durante 35 minutos y se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (6,41 g, 7,85 mmol). La mezcla de reacción se puso en un baño de aceite precalentado a 105 °C y se agitó durante 1,5 horas. La reacción se retiró del baño de aceite, se enfrió rápidamente a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc (2 l) y HCl 0,5 N (500 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con NaOH 0,5 N (1 x 500 ml), seguido de salmuera saturada (1 x 500 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color negro. El aceite se pasó a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 15 %/heptano. Las fracciones de producto se concentraron para proporcionar 55,3 g de un sólido de color gris. El sólido se trituró en 1:1 de éter/heptano (50 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto del título (25 g, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido de color crema. EM (EN⁺) 258,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s a, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 2,68 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 6,55 (s a, 1H), 3,88 (s, 3H).

30 Etapa 2

6-Cloro-5-(4-metoxi-fenil)-1H-indolo-3-carbaldehído

Se agitaron 6-cloro-5-(4-metoxi-fenil)-1H-indol (25,0 g, 97 mmol), cloruro de (clorometileno)dimetiliminio (18,8 g, 147 mmol) y MeCN (100 ml) a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la suspensión de color amarillo brillante resultante se añadió NaOH 1 N (400 ml, 400 mmol) y agua (400 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 45 minutos, después se enfrió a 0 °C. La suspensión se filtró y el sólido recogido se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN⁺) 286,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,06 (s, 1H), 8,74 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,93 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H)

40 Etapa 3

Ácido 6-cloro-5-(4-metoxi-fenil)-1H-indolo-3-carboxílico

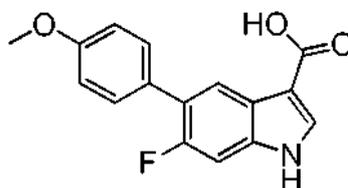
A una solución de 6-cloro-5-(4-metoxi-fenil)-1H-indolo-3-carbaldehído (27,7 g, 97 mmol) en MeCN (400 ml), terc-butanol (400 ml) y 2-metil-2-buteno (400 ml, 3,76 mol) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de clorito sódico (82,0 g, 970 mmol) e hidrato monobásico de fosfato potásico (134,0 g, 970 mmol) en agua (400 ml) durante 20 minutos. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. En los momentos de tiempo de 16 horas y 20 horas, se añadió más cantidad de 2-metil-2-buteno (200 ml, 1,88 mol), seguido de clorito sódico sólido (82,0 g, 970 mmol) e hidrato monobásico de fosfato potásico sólido (134,0 g, 970 mmol). Después de un total de 22 horas, la mezcla de reacción se vertió en una solución de NH₄Cl saturado (800 ml) y agua (200 ml), después se extrajo con EtOAc (4 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar 62 g de un semisólido de color mostaza. Este sólido se trituró en CHCl₃ (70 ml), se filtró y se

45

secó a alto vacío para proporcionar 18,5 g de un sólido de color amarillo pálido. El sólido se agitó en EtOAc (50 ml) durante una noche a 55 °C, después se filtró en caliente y se lavó con EtOAc a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título (19,5 g, 63 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (EN+) 302,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s a, 1H), 11,93 (s a, 1H), 8,07 (d, J = 2,68 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 34

Ácido 6-fluoro-5-(4-metoxi-fenil)-1H-indolo-3-carboxílico



Etapas 1

10 6-Fluoro-5-(4-metoxi-fenil)-1H-indol

Una mezcla de 5-bromo-6-fluoro-1H-indol (600,0 mg, 2,80 mmol), ácido 4-metoxifenilborónico (426,0 mg, 2,80 mmol), carbonato potásico acuoso 2 N (8,49 ml, 16,98 mmol) en EtOH (8 ml) y tolueno (3 ml) se desgasificaron con N₂ durante 5 minutos, se trataron con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (180,0 mg, 0,22 mmol) y se desgasificaron durante 5 minutos más. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y las fases se separaron. La fase orgánica se concentró al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 25-75 %/heptano) para dar el compuesto del título (147 mg, rendimiento del 22 %). EM (EN+) 242,3 (M+1)⁺.

Etapas 2

20 6-Fluoro-5-(4-metoxi-fenil)-1H-indolo-3-carbaldehído

Se añadió oxiclóruo de fósforo (185,0 mg, 1,20 mmol) a DMF (2 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. A esta solución se le añadió 6-fluoro-5-(4-metoxi-fenil)-1H-indol (147,0 mg, 0,61 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con NaOH acuoso 1 N (3 ml) y se calentó a 100 °C durante 1 minuto. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos recogidos se secan al aire para dar el compuesto del título (106 mg, rendimiento del 65 %). EM (EN+) 270,2 (M+1)⁺.

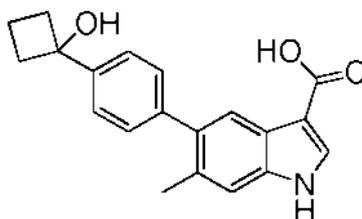
Etapas 3

30 Ácido 6-fluoro-5-(4-metoxi-fenil)-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 6-fluoro-5-(4-metoxi-fenil)-1H-indolo-3-carbaldehído (106,0 mg, 0,39 mmol) en MeCN (5 ml) y agua (3 ml) se añadió hidrato monobásico de fosfato potásico (12,3 mg, 0,087 mmol), peróxido de hidrógeno al 25 % (56,3 mg, 0,41 mmol) y clorito sódico (44,5 mg, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente y se añadieron más cantidades de MeCN (5 ml) y clorito sódico (44,5 mg, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas más. La reacción se interrumpió con sulfito sódico (405,0 mg, 3,15 mmol) y se acidificó con HCl 3 N (1 ml). La solución de reacción se concentró parcialmente al vacío y se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Sunfire C18, 19 x 100, 5 μm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 80:20 de A:B lineal a 40:60 de A:B en 8,5 min a B al 100 % a los 9,0 min, parada a B al 100 % de 9,0 a 10,0 min. Flujo: 25 ml/min) para dar el compuesto del título (6,8 mg, rendimiento del 6 %). EM (EN+) 286,2 (M+1)⁺. Tiempo de retención = 2,73 minutos (Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50, 5 μm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 35

Ácido 5-[4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-6-metil-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

5 5-[4-(1-Hidroxiciclobutil)fenil]-6-metil-1H-indolo-3-carbaldehído

Una mezcla de diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfano (62,8 mg, 0,153 mmol), acetato de paladio (13,7 mg, 0,061 mmol), monohidrato de fosfato potásico tribásico (566 mg, 2,46 mmol) y ácido metilborónico (184 mg, 3,07 mmol) se cerró herméticamente en un tubo de microondas y se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno tres veces. Se añadió 1,4-dioxano desoxigenado (1,5 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante una hora. Una solución de 6-cloro-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (400 mg, 1,23 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos y después se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante tres horas en irradiación de microondas y después se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. Se realizó cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice en el producto en bruto utilizando un sistema de disolventes de heptanos/acetato de etilo (9:1 a 1:1) para dar el compuesto del título. EM (EN+) 306,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

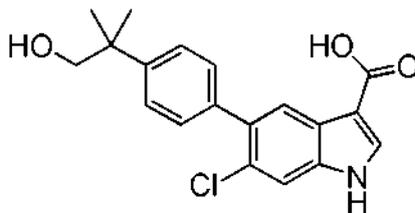
Etapa 2

20 Ácido 5-[4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-6-metil-1H-indolo-3-carboxílico

Una suspensión parcial de 5-[4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-6-metil-1H-indolo-3-carbaldehído (130 mg, 0,426 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y terc-butanol (3 ml) se trató con 2-metil-2-butenol (2,27 ml, 21,4 mmol), seguido de una solución de clorito sódico (538 mg, 6,4 mmol) e hidrato monobásico de fosfato potásico (904 mg, 6,5 mmol) en agua (2 ml) mediante una pipeta de vidrio a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 62 horas y se vertió en una solución acuosa semidiluida de cloruro de amonio saturado (50 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título. EM (EN-) 320,2 (M-H)⁻. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,50 (s, 1H), 2,48-2,41 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 5H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 36

Ácido 6-cloro-5-[4-(1-hidroxipropan-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



35 Etapa 1

5-[4-(1-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-metilpropan-2-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído

Una mezcla de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (549 mg, 1,6 mmol), acetato potásico secado al horno (666 mg, 6,79 mmol) y [2-(4-bromofenil)-2-metilpropoxi]([*terc*-butil)dimetilsilano (503 mg, 1,46 mmol) en 1,4-dioxano (4,88 ml) se desgasificó durante 10 minutos, después se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (100 mg, 0,137 mmol). La mezcla se cerró herméticamente en un vial para microondas y se calentó a 110 °C en un microondas durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción de color negro se diluyó con heptano (50 ml) y se filtró a

través de un lecho de gel de sílice, eluyendo con 4:1 de heptano/acetato de etilo. El filtrado se evaporó al vacío para dar un semisólido oscuro (638 mg). El producto en bruto se disolvió en tolueno (4 ml). Se diluyeron 2,38 ml de esta solución con etanol (1 ml) y se trató con una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (1,16 ml, 2 mmol) y 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (150 mg, 0,58 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos, se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (33,7 mg, 0,046 mmol) y se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se trató con 0,35 ml más de la solución de boronato preparada anteriormente y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (15 mg) y se calentó a 100 °C durante 3 horas más. La mezcla de reacción enfriada se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite oscuro, que se purificó directamente usando cromatografía sobre gel de sílice (de 100:0 a 6:4 de heptano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (130 mg, 50 %). EM (EN-) 440,7 (M-H). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,07 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 1,37 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), -0,02 (s, 6H),

Etapa 2

15 Ácido 5-[4-(1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-metilpropan-2-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico

Una solución de 5-[4-(1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-metilpropan-2-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (130 mg, 0,294 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) y terc-butanol (2,5 ml) se trató con 2-metil-2-buteno (2,19 ml, 20,6 mmol), seguido de una solución de clorito sódico (496 mg, 5,9 mmol) e hidrato monobásico de fosfato potásico (811 mg, 5,9 mmol) en agua (2,5 ml) mediante una pipeta de vidrio a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 horas y se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (35 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar. EM (EN-) 456,6 (M-H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,36 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), -0,05 (s, 6H),

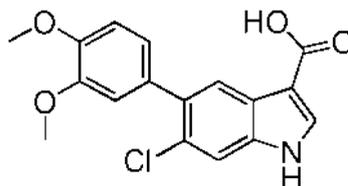
25 Etapa 3

Ácido 6-cloro-5-[4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Una solución de ácido 5-[4-(1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-metilpropan-2-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico (76 mg, 0,17 mmol) en DMF (0,55 ml) se trató con fluoruro de cesio sólido (507 mg, 3,32 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante dos horas, después a 50 °C durante dos horas. Después, la mezcla de reacción enfriada se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1,8 ml) y se purificaron 0,9 ml de esta solución usando cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título. EM (EN-) 342,0 (M-H). Tiempo de retención: 1,61 min; Waters Xbridge dC18, 5 µm, 4,6 x 50 mm, H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, PARADA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min. (NH₄OH al 0,03 %). Flujo: 2,0 ml/min.

Ejemplo de referencia 37

Ácido 6-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-1H-indolo-3-carboxílico



40 Etapa 1

5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-1H-indol (15,1 g, 65,5 mmol), tetrahidrofurano (100 ml), piridina (18,4 ml, 229 mmol) y DMAP (808 mg, 6,55 mmol) se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con cloruro de tricloroacetilo (22,1 ml, 197 mmol) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas después se enfrió a 10 °C. Se añadió gota a gota metanol (100 ml) a la mezcla de reacción durante 10 minutos, produciendo una solución homogénea oscura. Después, se añadió en porciones carbonato potásico (54,9 g, 393 mmol) y el baño de hielo se retiró. La agitación se mantuvo en una situación vigorosa y se dejó continuar durante 2 horas, tiempo durante el cual la reacción se volvió de color verde oscuro y produjo una exotermia. La reacción se interrumpió lentamente con HCl 1 M (hasta que se mantuvo un pH ácido) y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces con acetato de etilo. Después, las fases orgánicas

combinadas se lavaron cuidadosamente con una solución saturada de bicarbonato sódico, seguido de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (18,7 g, 99 %).

EM (ES+): 288,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 3,81 (s, 3H),

5 Etapa 2

6-Cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (10,5 g, 36,39 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (9,04 g, 40,0 mmol) y acetato potásico secado al horno (17,9 g, 182 mmol), en 1,4-dioxano (170 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, después se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1,6 g, 2,18 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C con agitación durante 3 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite, eluyendo con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y después se puso en una capa de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó al vacío y se cargó en una columna de gel de sílice con una cantidad mínima de cloruro de metileno y eluida con acetato de etilo/heptano (1:4 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (5,6 g, 48 %) en forma de un sólido de color castaño. EM (EN+) 254,1 (M+H)⁺ (M = RB(OH)₂ en CLEM). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,98 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,93 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 4H), 1,01 (s, 6H),

Etapa 3

6-Cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,31 mmol), 4-bromoveratrol (83 mg, 0,37 mmol) y solución acuosa de carbonato potásico (2 M, 0,62 ml, 1,24 mmol) en tolueno (1,8 ml) y etanol (0,6 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos y después se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (13,8 mg, 0,016 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. Se realizó cromatografía en columna ultrarrápida en el producto en bruto usando heptanos/acetato de etilo (4:1 a 1:1) para dar el compuesto del título (90 mg 84 %). EM (EN+) 346,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,05 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

30 Etapa 4

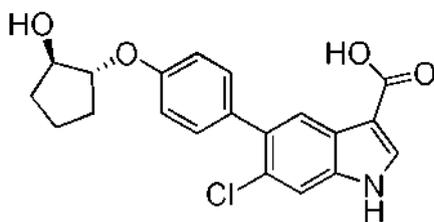
Ácido 6-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-1H-indolo-3-carboxílico

Una solución de 6-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (75 mg, 0,22 mmol), metanol (2,2 ml) e hidróxido sódico acuoso (1 M, 0,75 ml, 0,75 mmol) se calentó a 75 °C durante 24 horas. La reacción se acidificó con HCl 1 M a pH = 2 y después se diluyó con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido en bruto. El producto en bruto se disolvió en cloruro de metileno y metanol y se añadió gel de sílice. El disolvente se retiró al vacío y el material en bruto adsorbido sobre sílice se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo (con ácido fórmico al 0,2 %)/heptanos (1:1 a 1:0) para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 24 %) en forma de un sólido de color castaño.

EM (EN+) 332,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s a, 1H), 11,92 (s a, 1H), 8,07 (d, J = 2,93 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,17, 1,83 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H),

Ejemplo de referencia 38

Ácido (±)-6-cloro-5-(4-{{trans-2-hidrox ciclopentil}oxi}fenil)-1H-indolo-3-carboxílico



45

Etapa 1

6-Cloro-5-(4-[[trans-2-hidroxiciclopentil]oxi]fenil)-1H-indolo-3-carboxilato de (±)-metilo

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (92,6 mg, 0,288 mmol) y (±)-trans-2-(4-bromofenoxi)-ciclopentanol (37 mg, 0,14 mmol) en etanol (0,2 ml), tolueno (0,3 ml) y carbonato potásico acuoso 2 M (0,288 ml, 0,576 mmol) se cerró herméticamente en un vial de microondas y se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (10,2 mg, 0,014 mmol) y la mezcla de reacción se cerró de nuevo herméticamente y se calentó a 90 °C en un baño de aceite durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en HCl 0,5 N (10 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (de 4:1 a 1:4 de heptano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (49 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN-) 384,2 (M-H)⁻. RMN ¹H (500MHz, CD₃OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,57 (s a, 1H), 4,26 (s a, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 3H), 1,72-1,62 (m, 1H).

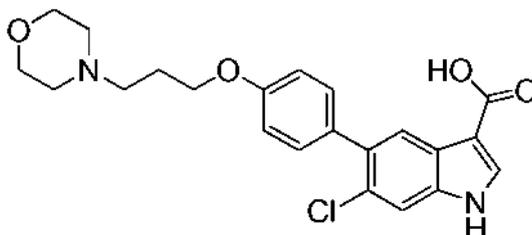
Etapa 2

Ácido (±)-6-cloro-5-(4-[[trans-2-hidroxiciclopentil]oxi]fenil)-1H-indolo-3-carboxílico

Una solución de 6-cloro-5-(4-[[trans-2-hidroxiciclopentil]oxi]fenil)-1H-indolo-3-carboxilato de (±)-metilo (32 mg, 0,083 mmol) en metanol (0,845 ml) se trató con hidróxido sódico acuoso 1 N (0,291 ml, 0,291 mmol). La solución se calentó a 75 °C en un vial cerrado herméticamente durante 24 horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió en HCl 0,3 N (7 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título. EM (EN-) 370,0 (M-H)⁻. Tiempo de retención: 1,66 min; Waters Xbridge dC18, 5 µm, 4,6 x 50 mm, H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, PARADA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min. (NH₄OH al 0,03 %). Flujo: 2,0 ml/min.

Ejemplo de referencia 39

Ácido 6-cloro-5-[4-[3-(morfolin-4-il)propoxi]fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

6-Cloro-5-[4-[3-(morfolin-4-il)propoxi]fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (45 mg, 0,14 mmol), 4-[3-(4-bromofenoxi)-propil]-morfolina (42 mg, 0,14 mmol) preparada usando el procedimiento en Le Sann, C.; Huddleston, J.; Mann, J. Tetrahedron, 2007, 63, 12903-12911, y una solución 2 M de carbonato potásico (0,28 ml, 0,56 mmol) en tolueno (0,9 ml) y etanol (0,3 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos y después se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (6,0 mg, 0,007 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con heptanos/acetato de etilo (4:1 a 0:1) y acetato de etilo/metanol (9:1) para dar el compuesto del título (24 mg, 40 %). EM (EN+) 429,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37 (s a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (t, J = 4,69 Hz, 4H), 2,89-2,97 (m, 2H), 2,86 (m, 4H), 2,11 (dt, J = 15,42, 5,86 Hz, 2H).

Etapa 2

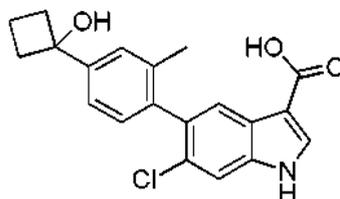
Ácido 6-cloro-5-[4-[3-(morfolin-4-il)propoxi]fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Una solución de 6-cloro-5-[4-[3-(morfolin-4-il)propoxi]fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (24 mg, 0,056 mmol) en metanol (0,5 ml) e hidróxido sódico 1 M (0,17 ml, 0,17 mmol) se calentó a 75 °C durante 24 horas. La reacción se acidificó con HCl 1 M a pH = 2 y después se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se

extraído de nuevo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de la sal de ácido fórmico. EM (EN+) 415,129 (M+H)⁺. Tiempo de retención: 2,2 min; Waters Atlantis dC18, 5 µm, 4,6 x 50 mm, H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, PARADA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min. (TFA al 0,05 %). Flujo: 2,0 ml/min.

Ejemplo de referencia 40

Ácido 6-cloro-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)-2-metilfenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

10 1-(4-Bromo-3-metilfenil)ciclobutanol

A una solución de 2-bromo-4-yodo-1-metilbenceno (0,40 ml, 2,8 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-butilitio (2,5 M en hexano, 1,33 ml, 3,33 mmol) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, después se trató gota a gota con ciclobutanona pura (0,21 ml, 2,8 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 horas más, después se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 800 mg de un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice de 40 g, acetato de etilo al 0-100 %/heptano, 17 volúmenes de columna). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color rosa pálido (536 mg, rendimiento del 80 %). CGEM: 240/242 (m/z). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,29, 2,20 Hz, 1H), 2,45-2,56 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 1,96-2,06 (m, 1H), 1,64-1,74 (m, 1H).

Etapa 2

6-Cloro-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)-2-metilfenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (90 mg, 0,28 mmol), 1-(4-bromo-3-metilfenil)ciclobutanol (68 mg, 0,28 mmol), carbonato potásico acuoso 4 M (0,28 ml, 1,12 mmol), tolueno (3 ml) y etanol (1 ml) se roció con nitrógeno durante 10 minutos, después se trató con aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (11 mg, 0,013 mmol). La mezcla de reacción se puso en un baño de aceite precalentado a 105 °C y se agitó. Después de 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 150 mg de un sólido de color pardo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de 0:100 a 70:30 de acetato de etilo/heptano). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (65 mg, rendimiento del 63 %). EM (EN-) 368,2 (M-H)⁻. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (s a, 1H) 7,99 (s, 1H) 7,93 (d, J = 2,93 Hz, 1H) 7,52 (s, 1H) 7,33-7,43 (m, 2H) 7,20 (d, J = 7,81 Hz, 1H) 3,87 (s, 3H) 2,58-2,69 (m, 2H) 2,34-2,45 (m, 2 H) 2,14 (s, 3H) 2,04-2,11 (m, 1H) 1,69-1,81 (m, 1H).

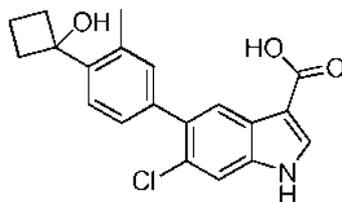
Etapa 3

Ácido 6-cloro-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)-2-metilfenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Se disolvió 6-cloro-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)-2-metilfenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (65 mg, 0,18 mmol) en MeOH (3 ml) y NaOH acuoso 1 N (1 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó a 75 °C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y después se trató con una resina ácida Aldrich Amberjet 1200H (~1 g). La mezcla se agitó durante 5 minutos hasta que se obtuvo un pH de 3. La resina se filtró y se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 60 mg de un sólido incoloro, que se purificó por HPLC de fase inversa (tiempo de retención: 1,83 min; Columna: Xbridge C18, 5 µm, 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: NH₄OH al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: NH₄OH al 0,03 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: H₂O al 95,0 %/MeCN al 5,0 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % en 5 min, Flujo: 25 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título (36,6 mg, rendimiento del 58 %). EM (EN-) 354,265 (M-H)⁻.

Ejemplo de referencia 41

Ácido 6-cloro-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)-3-metilfenil]-1H-indolo-3-carboxílico

**Etapa 1**

5 1-(4-Bromo-2-metilfenil)ciclobutanol

A una solución de 4-bromo-1-yodo-2-metilbenceno (0,24 ml, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-butilitio (2,5 M en hexano, 0,8 ml, 2,0 mmol) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, se trató gota a gota con ciclobutanona pura (0,12 ml, 1,6 mmol) durante 10 minutos y se agitó a -78 °C durante 1,5 horas más. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 500 mg de un semisólido de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice de 12 g, acetato de etilo al 0-50 %/heptano, 18 volúmenes de columna). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido ceroso e incoloro (290 mg, rendimiento del 73 %). CGEM 240/242 (M)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23-7,31 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 2,55-2,64 (m, 2H), 2,28-2,38 (m, 5 H), 2,07-2,20 (m, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,62-1,74 (m, 1H).

Etapa 2

6-Cloro-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)-3-metilfenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (81 mg, 0,25 mmol), 1-(4-bromo-2-metilfenil)ciclobutanol (61 mg, 0,25 mmol), carbonato potásico acuoso 4 M (0,51 ml, 1 mmol), tolueno (3 ml) y etanol (1 ml) se roció con nitrógeno durante 10 minutos, después se trató con aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) diclorometano (10 mg, 0,012 mmol). La mezcla de reacción se puso en un baño de aceite precalentado a 105 °C y se agitó. Después de 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 113 mg de una espuma de color pardo. La espuma se disolvió en cloroformo y se formó un precipitado, que se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (44 mg, rendimiento del 47 %). EM (EN-) 368,2 (M-H)⁻. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,56 Hz, 1H), 7,19-7,27 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,69-2,79 (m, 2H), 2,39-2,51 (m, 5H), 2,11-2,23 (m, 1H), 1,69-1,81 (m, 1H).

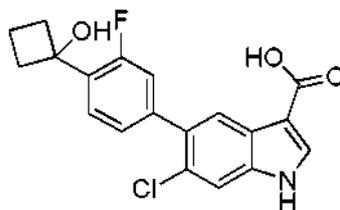
30 **Etapa 3**

Ácido 6-cloro-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)-3-metilfenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Se disolvió 6-cloro-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)-3-metilfenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (44 mg, 0,12 mmol) en metanol (3 ml) e hidróxido sódico acuoso 1 N (1 ml, 1 mmol) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 41 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se trató con una resisa ácida Aldrich Amberjet 1200H (~1 g), después se agitó durante 5 minutos hasta que se obtuvo un pH de 3. La resina se filtró y se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 39 mg de un sólido incoloro, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (36,6 mg, rendimiento del 58 %). EM (EN-) 354,265 (M-H)⁻. Tiempo de retención = 2,79 min; Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Modificador: TFA al 0,05 %; Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, PARADA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min; Flujo: 2,0 ml/min

Ejemplo 42

Ácido 6-cloro-5-[3-fluoro-4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

**Etapa 1**

5 1-(4-Bromo-2-fluorofenil)ciclobutanol

A una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-yodobenceno (500 mg, 1,66 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-butilitio (2,5 M en hexano, 0,8 ml, 0,8 mmol) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, se trató gota a gota con ciclobutanona pura (0,12 ml, 1,66 mmol) durante 10 minutos y se agitó a -78 °C durante 1,5 horas más. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado, se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 300 mg de un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice de 12 g, acetato de etilo al 0-50 %/heptano, 21 volúmenes de columna). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (215 mg, rendimiento del 53 %). CGEM 244/246 (m/z). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,20-7,31 (m, 3H), 2,56-2,66 (m, 2H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,31-2,40 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

Etapa 2

6-Cloro-5-[3-fluoro-4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (75 mg, 0,23 mmol), 1-(4-bromo-2-fluorofenil)ciclobutanol (57 mg, 0,23 mmol), carbonato potásico acuoso 4 M (0,47 ml, 0,9 mmol), tolueno (3 ml) y etanol (1 ml) se roció con nitrógeno durante 10 minutos, después se trató con aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) diclorometano (9 mg, 0,011 mmol). La mezcla de reacción se puso en un baño de aceite precalentado a 105 °C y se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada (1x cada uno), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un semisólido de color pardo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice de 12 g, acetato de etilo al 10-50 %/heptano, 21 volúmenes de columna). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (49 mg, rendimiento del 56 %). EM (EN-) 372,2 (M-H)⁻. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,93 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,18-7,28 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,66-2,77 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,11-2,22 (m, 1H), 1,74-1,86 (m, 1H).

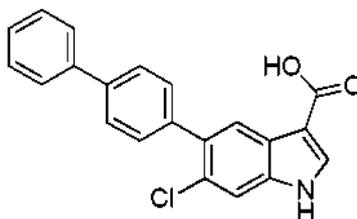
Etapa 3

Ácido 6-cloro-5-[3-fluoro-4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Se disolvió 6-cloro-5-[3-fluoro-4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (49 mg, 0,13 mmol) en MeOH (3 ml) y NaOH 1 N (1 ml, 1 mmol) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 41 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se trató con una resina ácida Aldrich Amberjet 1200H (~1 g), después se agitó durante 5 minutos hasta que se obtuvo un pH de 3. La resina se filtró y se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 50 mg de un sólido incoloro, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (37 mg, rendimiento del 58 %). EM (EN-) 358,1 (M-H)⁻; tiempo de retención = 2,71 min; Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5µm; Modificador: TFA al 0,05 %; Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, PARADA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min; Flujo: 2,0 ml/min.

Ejemplo de referencia 43

Ácido 5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

5 5-(Bifenil-4-il)-6-cloro-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,52 mmol), ácido 4-bifenilborónico (113 mg, 0,57 mmol) y carbonato potásico acuoso 2 M (2 M, 1,04 ml, 2,08 mmol) en tolueno (3,0 ml) y etanol (1,0 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (20,0 mg, 0,026 mmol) y se calentó a 110 °C durante 2 h en un vial de reacción cerrado herméticamente, lo que provocó que la reacción apareciera iluminada de naranja. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. Después, el material se disolvió en acetato de etilo y metanol, y después se añadió gel de sílice. El disolvente se retiró y el material en bruto adsorbido sobre gel de sílice se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/heptanos (1:4 a 1:1) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color castaño, 61 mg (rendimiento del 35 %). EM (EN+) 362,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,15 Hz, 1H), 7,61-7,72 (m, 4H), 7,57 (d, J = 6,05 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,61 Hz, 2H), 7,31-7,40 (m, 1H), 3,89 (s, 3H),

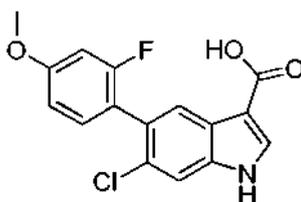
Etapa 2

20 Ácido 5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico

Una solución de 5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,14 mmol) en metanol (1,5 ml) e hidróxido sódico (1 M, 0,50 mmol, 0,50 ml) se agitó a 75 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción enfriada se neutralizó a un pH ácido con HCl 1 M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. Después, se añadió cloruro de metileno y se precipitó un sólido. La suspensión se agitó durante 30 minutos, después se filtró y se lavó con cloruro de metileno y una pequeña cantidad de acetato de etilo. Los sólidos se secaron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color castaño (17 mg, rendimiento del 35 %). EM (EN+) 348,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,14 (s a, 1H), 11,98 (s a, 1H), 8,10 (d, J = 2,93 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (t, J = 8,42 Hz, 4H), 7,67 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,05 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 7,56 Hz, 2H), 7,32-7,45 (m, 1H).

30 **Ejemplo de referencia 44**

Ácido 6-cloro-5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

6-Cloro-5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,52 mmol), ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (93 mg, 0,55 mmol) y carbonato potásico acuoso 2 M (2 M, 1,04 ml, 2,08 mmol) en tolueno (3,0 ml) y etanol (1,0 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos y después se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (20,0 mg, 0,026 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2 h en un recipiente de reacción cerrado herméticamente, lo que provocó que la reacción apareciera iluminada de naranja. La mezcla de reacción enfriada se vertió en acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera,

se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. Después, el material se disolvió en acetato de etilo y metanol, y después se añadió gel de sílice. El disolvente se retiró y el material en bruto adsorbido sobre gel de sílice se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/heptano (1:4 a 1:1) para proporcionar el producto deseado (55 mg, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido de color castaño. EM (EN+) 334,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (s a, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,26 (t, J = 8,69 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 11,91, 2,15 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,49, 2,24 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

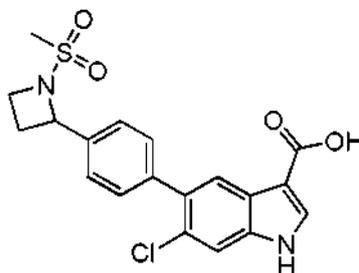
Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-indolo-3-carboxílico

Una mezcla de 6-cloro-5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,15 mmol) en metanol (1,5 ml) e hidróxido sódico acuoso 1 M (1 M, 0,50 mmol, 0,50 ml) se calentó a 75 °C durante 24 horas. Después, la reacción se acidificó con HCl 1 M a pH = 2 y se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido en bruto. Se añadió una pequeña cantidad de cloruro de metileno y el material en bruto se suspendió durante 5 minutos. Después, el sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (13 mg, rendimiento del 27 %). EM (EN+) 320,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (s a, 1H), 11,98 (s a, 1H), 8,09 (d, J = 2,68 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,29 (t, J = 8,54 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 11,95, 1,95 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,42, 2,07 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 45

20 Ácido 6-cloro-5-{4-[1-(metilsulfonyl)azetidín-2-il]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

2-(4-Bromofenil)-1-(metilsulfonyl)azetidina

A una mezcla de 2-(4-bromofenil)azetidina (200 mg, 0,808 mmol) y trietilamina (98 mg, 0,97 mmol) en diclorometano anhidro (6 ml) se añadió cloruro de metanosulfonyl (111 mg, 0,97 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 5 horas. La mezcla se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró al vacío para dar el compuesto del título (200 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,50 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,15 (m, 1H).

Etapa 2

6-Cloro-5-{4-[1-(metilsulfonyl)azetidín-2-il]fenil}-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,311 mmol), 2-(4-bromofenil)-1-(metilsulfonyl)azetidina (108,2 mg, 0,373 mmol), una solución acuosa 2,0 M de carbonato potásico (0,5 ml, 1,0 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0,03 mmol) en tolueno/etanol (1,44 ml/0,48 ml) se agitó a 110 °C durante 2,5 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó por TLC prep. para dar el compuesto del título (80 mg, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,30-12,10 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 5,35 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,05 (s, 3H).

Etapa 3

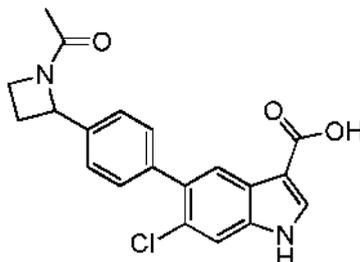
Ácido 6-cloro-5-{4-[1-(metilsulfonyl)azetidín-2-il]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 6-cloro-5-{4-[1-(metilsulfonyl)azetidín-2-il]fenil}-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (80 mg, 0,22 mmol) en metanol (8 ml) se añadió NaOH ac. 1,0 M (2,0 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 24 horas. La mezcla se ajustó a pH 7 y se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (20 mg, rendimiento del

13 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 445,0 (M+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,05 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50-7,30 (m, 4H), 4,70 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 46

Ácido 5-[4-(1-acetilazetidín-2-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico



5

Etapa 1

1-[2-(4-Bromofenil)azetidín-1-il]etanona

A una mezcla de 2-(4-bromofenil)azetidina (200 mg, 0,808 mmol) y trietilamina (98 mg, 0,97 mmol) en diclorometano anhidro (6 ml) se añadió anhídrido acético (200 mg, 0,97 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 5 horas. La mezcla se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (100 mg, rendimiento del 49 %) en forma de un aceite de color amarillo que se recogió sin purificación adicional.

10

Etapa 2

5-[4-(1-Acetilazetidín-2-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,311 mmol), 1-[2-(4-bromofenil)azetidín-1-il]etanona (100 mg, 0,373 mmol), carbonato potásico acuoso 2,0 M (0,50 ml, 1,0 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0,03 mmol) en tolueno/etanol (1,44 ml/0,48 ml) se agitó a 110 °C durante 2,5 horas. La mezcla se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo. Este se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido de color blanco.

20

Etapa 3

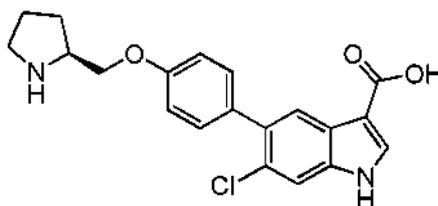
Ácido 5-[4-(1-acetilazetidín-2-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 5-[4-(1-acetilazetidín-2-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (40 mg, 0,11 mmol) en metanol (8 ml) se añadió NaOH ac. 1,0 M (2,0 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 24 horas. La mezcla se ajustó a pH 7 y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (3 mg, rendimiento del 7 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(EN+) 369,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,05 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40 (m, 4H), 4,80-4,70 (m, 3H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,93 (s, 3H),

25

Ejemplo de referencia 47

Ácido 6-cloro-5-{4-[(2S)-pirrolidín-2-ilmetoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

6-Cloro-5-{4-[(2S)-pirrolidín-2-ilmetoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (80 mg, 0,146 mmol), (S)-2-((4-bromofenoxi)metil)pirrolidina (77 mg, 0,3 mmol), carbonato potásico acuoso 2,0 M (0,5 ml, 1,0 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0,01 mmol) en tolueno/etanol (1,44 ml/0,48 ml) se agitó a 110 °C durante 2,5 horas. La mezcla

35

se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,92 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,70 (m, 1H).

Etapa 2

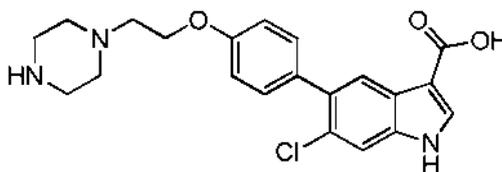
Ácido 6-cloro-5-{4-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 6-cloro-5-{4-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (40 mg, 0,22 mmol) en metanol (8 ml) se añadió NaOH acuoso 1,0 M (2,0 ml, 2,0 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 24 horas. La mezcla se ajustó a pH 7 y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM (EN+) 371,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,00 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,8 (m, 2H), 1,62 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 48

Ácido 6-cloro-5-{4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

6-Cloro-5-{4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (80 mg, 0,15 mmol), 1-(2-(4-bromofenoxi)etil)piperazina (86 mg, 0,30 mmol), carbonato potásico acuoso 2,0 M (0,50 ml, 1,0 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0,01 mmol) en tolueno/etanol (1,44 ml/0,48 ml) se agitó a 110 °C durante 2,5 horas. La mezcla se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,99 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,60 (m, 4H).

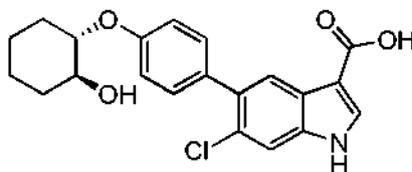
Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-{4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución del compuesto 6-cloro-5-{4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (80 mg, 0,22 mmol) en metanol (8 ml) se añadió NaOH ac. (2 ml, 1,0 N). La mezcla se agitó a 70 °C durante 24 horas. La mezcla se ajustó a pH 7 y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 400,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,00 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,00 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 2,90 (m, 4H), 2,70 (m, 2H), 2,60 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 50

Ácido 6-cloro-5-{4-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]oxi}fenil}-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

6-Cloro-5-{4-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]oxi}fenil}-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (80 mg, 0,15 mmol), (1S,2S)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexanol (81 mg, 0,30 mmol), carbonato potásico acuoso 2,0 M (0,50 ml, 1,0 mmol) y

Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0,01 mmol) en tolueno/etanol (1,44 ml/0,48 ml) se agitó a 110 °C durante 2,5 horas. La mezcla se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (80 mg, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

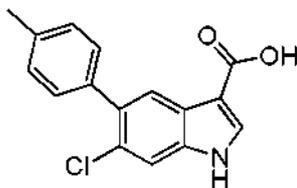
5 Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-(4-{{(1S,2S)-2-hidrox ciclohexil}oxi}fenil)-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 6-cloro-5-(4-{{(1S,2S)-2-hidrox ciclohexil}oxi}fenil)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (80 mg, 0,22 mmol) en metanol (8 ml) se añadió NaOH ac. 1,0 M (2,0 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 24 horas. La mezcla se ajustó a pH 7 y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (12,6 mg, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 408,2 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,40-11,90 (s a, 1H), 11,85 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,93 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,40-1,10 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 51

Ácido 6-cloro-5-(4-metilfenil)-1H-indolo-3-carboxílico



15

Etapa 1

6-Cloro-5-(4-metilfenil)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (80 mg, 0,15 mmol), 4-bromotolueno (56 mg, 0,30 mmol), carbonato potásico acuoso 2,0 M (0,5 ml, 1,0 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0,01 mmol) en tolueno/etanol (1,44 ml/0,48 ml) se agitó a 110 °C durante 2,5 horas. La mezcla se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (80 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,51 (s a, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

25 Etapa 2

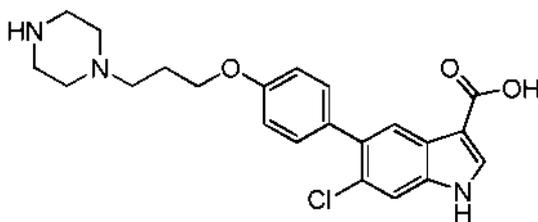
Ácido 6-cloro-5-(4-metilfenil)-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 6-cloro-5-(4-metilfenil)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (80 mg, 0,22 mmol) en metanol (8 ml) se añadió NaOH acuoso 1,0 M (2,0 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 24 horas. La mezcla se ajustó a pH 7 y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 13 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 286,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 12,20-11,95 (s a, 1H), 11,90 (s a, H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,35-7,20 (m, 4H), 2,35 (s, 3H).

30

Ejemplo de referencia 52

Ácido 6-cloro-5-(4-[3-(piperazin-1-il)propoxi]fenil)-1H-indolo-3-carboxílico



35 Etapa 1

4-(3-(4-Bromofenoxi)propil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 1-bromo-4-(3-bromopropoxi)benceno (300 mg, 1,02 mmol) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (144 mg, 1,02 mmol) en acetonitrilo (6,0 ml) se añadió Cs₂CO₃ (365 mg, 1,10 mmol). La mezcla se agitó a 75 °C durante 5 horas. La mezcla se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato

sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (300 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,42 (m, 4H), 2,54 (t, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,50-1,40 (s, 9H).

Etapa 2

5 1-(3-(4-Bromofenoxi)propil)piperazina

A una mezcla de 4-(3-(4-bromofenoxi)propil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,50 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se añadió HCl/acetato de etilo (20 ml). La mezcla se agitó a ta durante 4 horas. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título (150 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3

10 6-Cloro-5-{4-[3-(piperazin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,311 mmol), 1-(3-(4-bromofenoxi)propil)piperazina (149 mg, 0,373 mmol), carbonato potásico acuoso 2,0 M (0,5 ml, 1,0 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0,03 mmol) en tolueno/etanol (1,44 ml/0,48 ml) se agitó a 110 °C durante 2,5 horas. La mezcla se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (90 mg, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 4

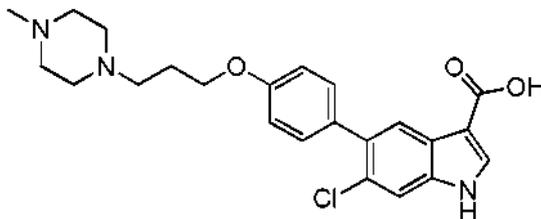
Ácido 6-cloro-5-{4-[3-(piperazin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 6-cloro-5-{4-[3-(piperazin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (90 mg, 0,22 mmol) en metanol (8 ml) se añadió NaOH acuoso 1,0 M (2,0 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 24 horas. La mezcla se ajustó a pH 7 y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (42 mg, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM(EN+) 414,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,30 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,55 (d, 2H), 6,15 (d, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,20 (m, 2H).

25 Ejemplo de referencia 53

Ácido 6-cloro-5-{4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

1-(3-(4-Bromofenoxi)propil)-4-metilpiperazina

A una mezcla de 1-bromo-4-(3-bromopropoxi)benceno (300 mg, 1,02 mmol) y 1-metilpiperazina (100 mg, 1,02 mmol) en CH₃CN (6 ml) se añadió Cs₂CO₃ (365 mg, 1,10 mmol). La mezcla se agitó a 75 °C durante 5 horas. La mezcla se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (280 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,32 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 3,88 (m, 2H), 2,51-2,09 (m, 10 H), 2,05 (s, 3H), 1,75 (m, 2H).

35 Etapa 2

6-Cloro-5-{4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,311 mmol), 1-(3-(4-bromofenoxi)propil)-4-metilpiperazina (130 mg, 0,373 mmol), carbonato potásico acuoso 2,0 M (0,50 ml, 1,0 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0,03 mmol) en tolueno/etanol (1,44 ml/0,48 ml) se agitó a 110 °C durante 2,5 horas. La mezcla se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (80 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color blanco.

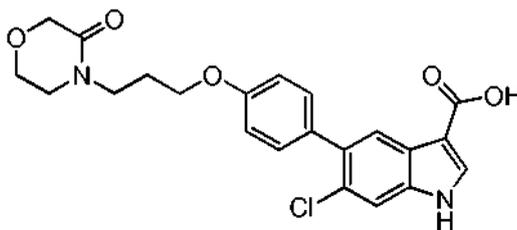
Etapa 3

Ácido 6-cloro-5-{4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 6-cloro-5-{4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (80 mg, 0,22 mmol) en metanol (8 ml) se añadió NaOH acuoso 1,0 M (2,0 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 24 horas. La mezcla se ajustó a pH 7 y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (25 mg, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(EN+) 428,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,41 (s a, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,20-2,75 (m, 10 H), 2,70 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 54

10 Ácido 6-cloro-5-{4-[3-(3-oxomorfolin-4-il)propoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

4-(3-(4-Bromofenoxi)propil)morfolin-3-ona

15 A una mezcla de 1-bromo-4-(3-bromopropoxi)benceno (300 mg, 1,02 mmol) y morfolin-3-ona (100 mg, 1,02 mmol) en DMF (6 ml) se añadió NaH (365 mg, 1,10 mmol). La mezcla se agitó a 75 °C durante 5 horas. La mezcla se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (100 mg, 35 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2

6-Cloro-5-{4-[3-(3-oxomorfolin-4-il)propoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

20 Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,311 mmol), 4-(3-(4-bromofenoxi)propil)morfolin-3-ona (100 mg, 0,373 mmol), carbonato potásico 2 N (0,5 ml, 2 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0,03 mmol) en tolueno/etanol (1,44 ml/0,48 ml) se agitó a 110 °C durante 2,5 horas. La mezcla se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (50 mg, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color blanco.

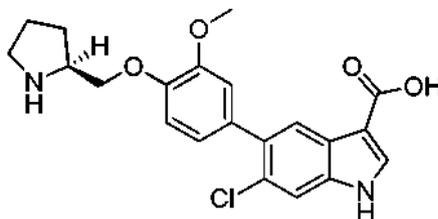
Etapa 3

Ácido 6-cloro-5-{4-[3-(3-oxomorfolin-4-il)propoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico

30 A una solución de 6-cloro-5-{4-[3-(3-oxomorfolin-4-il)propoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (55 mg, 0,22 mmol) en metanol (8 ml) se añadió NaOH ac. 1,0 M (2,0 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 24 horas. La mezcla se ajustó a pH 7 y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5 mg, rendimiento del 9 %). EM(EN+) 429,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,90 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,05 (m, 4H), 3,83 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,05 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 55

Ácido (S)-6-cloro-5-(3-metoxi-4-(pirrolidin-2-ilmetoxi)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico



35

Etapa 1

2-(((Metilsulfonyl)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

5 A una solución de 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (201 mg, 1,00 mmol) y trietilamina (0,21 ml, 1,5 mmol) en terc-butil metil éter (4 ml) se añadió cloruro de metanosulfonylo (0,095 ml, 1,2 mmol). Después de 90 min, la mezcla se filtró, lavando el sólido de color blanco con terc-butil metil éter (3 x 2 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,40-3,95 (m, 3H), 3,49-3,32 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,11-1,80 (m, 4H), 1,48 (s, 9H),

Etapa 2

2-((4-Bromo-2-metoxifenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

10 A una solución de 2-(((metilsulfonyl)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (279 mg, 1,00 mmol) y 4-bromo-2-metoxifenol (325 mg, 1,57 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5,55 ml) se añadió carbonato de cesio (651 mg, 2,00 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C. Después de 22 h, la mezcla se dejó enfriar a 23 °C y se diluyó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 0-50 % en diclorometano) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar. EM (EN+) 408,2 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,07-6,79 (m, 3H), 4,25-4,10 (m, 2H), 4,01-3,73 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,48-3,26 (m, 2H), 2,16-1,80 (m, 4H), 1,48 (s, 9H),

15

Etapa 3

5-(4-((1-(terc-Butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-3-metoxifenil)-6-cloro-1H-indolo-3-carboxilato de (S)-metilo

20 A una solución de 2-((4-bromo-2-metoxifenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (77 mg, 0,20 mmol) en tolueno (1,5 ml) se añadió 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (77 mg, 0,24 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) diclorometano (6,7 mg, 0,0080 mmol), etanol (absoluto, 0,5 ml) y carbonato potásico (solución 2 M en agua, 0,4 ml, 0,80 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 20 min. Después, la mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C. Después de 25 18 h, la mezcla se dejó enfriar a 23 °C, se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 0-50 % en heptano) proporcionó el compuesto del título contaminado con neopentilglicol. EM (EN+) 515,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,60 (s a, 1H), 8,14 (s a, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,17-6,97 (m, 3H), 4,35-4,20 (m, 2H), 4,10-3,81 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,50-3,28 (m, 2H), 2,24-1,83 (m, 4H), 1,51 (s a, 9H).

30

Etapa 4

6-Cloro-5-(3-metoxi-4-(pirrolidin-2-ilmetoxi)fenil)-1H-indolo-3-carboxilato de (S)-metilo

35 A una solución de 5-(4-((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-3-metoxifenil)-6-cloro-1H-indolo-3-carboxilato de (S)-metilo (25,8 mg, 0,050 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (solución 4 M en dioxano, 0,075 ml, 0,30 mmol). Después de 2 h, la solución se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal clorhidrato contaminado con neopentilglicol. EM (EN+) 415,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,80 (s a, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 4,34-4,26 (m, 2H), 4,15 (dd, 1H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,29-3,19 (m, 2H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,08-1,86 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 1H).

40 Etapa 5

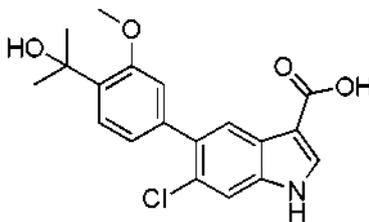
Ácido (S)-6-cloro-5-(3-metoxi-4-(pirrolidin-2-ilmetoxi)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico

45 A una solución de clorhidrato de 6-cloro-5-(3-metoxi-4-(pirrolidin-2-ilmetoxi)fenil)-1H-indolo-3-carboxilato de (S)-metilo (22,6 mg, 0,050 mmol) en metanol (0,26 ml) se añadió tetrahidrofurano (0,26 ml) e hidróxido sódico (1 N en agua, 0,26 ml, 0,26 mmol). Después, la mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C. Después de 41 h, la mezcla se dejó enfriar a 23 °C, se concentró al vacío, se diluyó con agua (1 ml), después se acidificó a pH 7,5 con ácido clorhídrico (1 N en agua). El sólido se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EM (EN+) 401,2 (M+H)⁺. tiempo de retención de HPLC: 1,44 min, Waters XBridge C18, 5 µm, 4,6 x 50 mm, NH₄OH al 0,03 %, gradiente de acetonitrilo al 5-95 % en agua durante 4,0 min, parada a acetonitrilo al 95 % en agua a 5,0 min, flujo 2,0 ml/min.

50

Ejemplo de referencia 56

Ácido 6-cloro-5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-metoxifenil)-1H-indolo-3-carboxílico

**Etapa 1**

5 2-(4-Bromo-2-metoxifenil)propan-2-ol

A una solución de 5-bromo-2-yodoanisol (668 mg, 2,14 mmol) y acetona (0,471 ml, 6,40 mmol) en tetrahidrofurano (7,62 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexano, 0,940 ml, 2,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado, se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo 680 mg de aceite en bruto. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-10 %/heptanos) proporcionó el compuesto del título (133 mg, rendimiento del 25 %) en forma de un aceite incoloro y transparente. EM (EN+) 226,9 (M-H₂O+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,20 (d, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,58 (s, 6H),

Etapa 2

15 6-Cloro-5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-metoxifenil)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

A una solución de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)propan-2-ol (50,0 mg, 0,20 mmol) en tolueno (0,81 ml) se añadió 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (72 mg, 0,22 mmol), etanol (0,43 ml) y tetrahidrofurano (0,43 ml). Esto se siguió de la adición de carbonato potásico acuoso 2 M (0,58 ml, 1,2 mmol) y la reacción se calentó a 115 °C durante 3 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de celite lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-40 %/heptanos) para proporcionar el compuesto del título (45 mg, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido. EM (EN+) 356,1 (M-H₂O+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,52 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 1,67 (s, 6H),

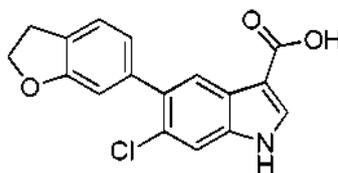
Etapa 3

Ácido 6-cloro-5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-metoxifenil)-1H-indolo-3-carboxílico

En un matraz que contenía 6-cloro-5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-metoxifenil)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (24,0 mg, 0,064 mmol) se añadió metanol (0,64 ml) y NaOH 1 N (0,19 ml, 0,19 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. Después, la reacción se concentró para retirar la mayoría del metanol y después se disolvió en agua. Después, se añadieron 0,19 ml de HCl 1 N a la mezcla a pH 2. Un sólido precipitó. El sólido se recogió con un embudo Buchner y se lavó con agua para proporcionar ácido 6-cloro-5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-metoxifenil)-1H-indolo-3-carboxílico en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título. EM (EN⁻) 358,1 (M-H): Tiempo de retención: 1,40 min. Columna: Waters XBridge dC18, 4,6 x 50 mm, 5µm. Modificador: NH₄OH al 0,03 %. Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, PARADA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min. Flujo: 2,0 ml/min.

Ejemplo de referencia 57

Ácido 6-cloro-5-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-1H-indolo-3-carboxílico

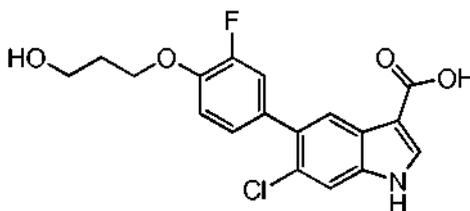


Una solución 0,25 M de 6-bromo-2,3-dihidrobenzofurano se preparó en dioxano. También se preparó una solución 0,30 M de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo en dioxano. Por último, se

5 preparó una solución 1,00 M de K_3PO_4 en agua. En un vial se añadieron 400 μ l de la solución 0,30 M en dioxano de 6-bromo-2,3-dihidrobenzofurano (100 μ mol, 1,00 equiv.). Después, se añadieron 400 μ l de la solución 0,25 M en dioxano de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (120 μ mol, 1,20 equiv.), seguido de la adición de 200 μ l de la solución acuosa 1,00 M de K_3PO_4 (200 μ mol, 2,00 equiv.). En una atmósfera de nitrógeno, se añadió dicloruro de (1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenopaladio (3,9 mg, 6,0 μ mol, 0,06 equiv.). El vial se tapó y se agitó durante 2 horas a 120 °C. La reacción se filtró y se concentró mediante un sistema Speedvac. El residuo se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (1 ml, 3x). La fase orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar 6-cloro-5-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo en bruto. Al intermedio en bruto se añadió tetrahidrofurano anhidro (1,5 ml), seguido de Me_3SiOK (128 mg, 1000 μ mol, 10,0 equiv.). El vial se tapó y se agitó a 80 °C durante 16 horas. La reacción se concentró mediante un sistema Speedvac y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. EM (EN⁺) 314 (M+H)⁺. Tiempo de retención: 2,56 min. Columna: Agella Venusil ASB dC18, 150 x 21,2 mm, 5 μ m. Modificador: TFA al 0,225 %. Gradiente: H₂O al 66 %/MeCN al 34 % lineal a H₂O al 36 %/MeCN al 64 % durante 10,0 min, PARADA a MeCN al 100 % a 1,0 min. Flujo: 30,0 ml/min.

15 Ejemplo de referencia 58

Ácido 6-cloro-5-[3-fluoro-4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

6-Cloro-5-[3-fluoro-4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

20 A una mezcla de 3-(4-bromo-2-fluorofenoxi)propan-1-ol (93 mg, 0,37 mmol), 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,31 mmol) y carbonato potásico (128 mg, 0,93 mmol) en tolueno/EtOH (5 ml, 3:1) y agua (1 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (22 mg, 0,031 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, después se dejó calentar a 110 °C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (85 mg, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido pálido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (d, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (t, 2H), 2,08 (m, 2H).

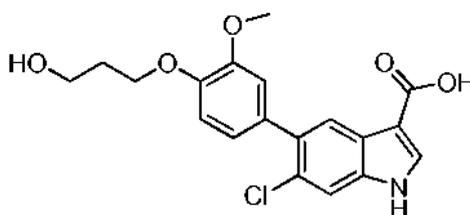
Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-[3-fluoro-4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

30 A una mezcla de 6-cloro-5-[3-fluoro-4-(3-hidroxipropoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (85 mg, 0,23 mmol) en metanol (5 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido sódico (90 mg, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 24 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1 N a pH 4 y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo de color pardo. Se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (31 mg, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (AP⁻) 386,1 (M+Na)⁻. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,14 (s, 1H), 11,98 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,925 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,25-7,15 (m, 3H), 4,59 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,58 (c, 2H), 1,90 (m, 2H).

35 Ejemplo de referencia 59

Ácido 6-cloro-5-[4-(3-hidroxipropoxi)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxílico



40

Etapa 1

6-Cloro-5-[4-(3-hidroxiopropoxi)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

A una mezcla de 3-(4-bromo-2-metoxifenoxi)propan-1-ol (97 mg, 0,37 mmol), 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,31 mmol) y carbonato potásico (128 mg, 0,93 mmol) en tolueno/EtOH (5 ml, 3:1) y agua (1 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (22 mg, 0,031 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, después se dejó calentar a 110 °C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo de color pardo. El residuo se sometió a purificación por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (92 mg, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido pálido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,05 (m, 2H).

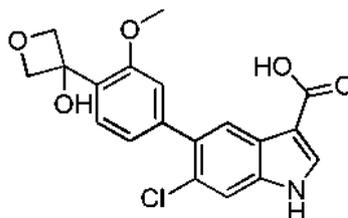
Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-[4-(3-hidroxiopropoxi)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxílico

A una mezcla de 6-cloro-5-[4-(3-hidroxiopropoxi)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (92 mg, 0,24 mmol) en MeOH (5 ml) y agua (2 ml) se añadió NaOH (94 mg, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 24 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se acidificó con HCl 1 N a pH 4 y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo de color pardo. Se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (35 mg, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (AP-) 398,1 (M+Na)⁻. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,93 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,89 (dd, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,51 (t, 2H), 1,88 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 60

Ácido 6-cloro-5-[4-(3-hidroxiopropoxi)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

3-(4-Bromo-2-metoxifenil)oxetan-3-ol

A una solución de 5-bromo-2-yodoanisol (533 mg, 1,30 mmol) y oxetan-3-ona (0,12 ml, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78 °C seguido de la adición gota a gota de n-butilitio (2,5 M en hexano, 0,56 ml, 1,4 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado, se calentó a temperatura ambiente y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida, produciendo 476 mg de material en bruto. El material en bruto se purificó usando el sistema Biotage Isolera One (SNAP, columna de gel de sílice de 25 g) y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-70 %/heptano, para producir 137 mg (rendimiento del 41 %) del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,84 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H).

Etapa 2

6-Cloro-5-[4-(3-hidroxiopropoxi)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

A una solución de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (70 mg, 0,27 mmol) y 3-(4-bromo-2-metoxifenil)oxetan-3-ol (96 mg, 0,30 mmol) en tolueno (1,2 ml), etanol (0,6 ml) y tetrahidrofurano (0,6 ml), seguido de la adición de carbonato potásico acuoso 2 M (0,6 ml, 1 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la reacción durante 5 minutos, después se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, diclorometano (25 mg, 0,031 mmol) y la reacción se calentó a 115 °C durante 16 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de celite lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se pasó a través de sílice, produciendo 104 mg del compuesto del título que se llevó hacia adelante sin purificación adicional. EM (EN+) 386,1 (M-H)⁺.

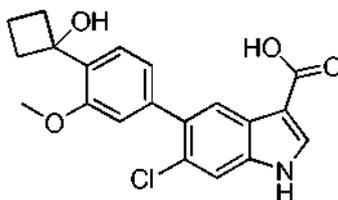
Etapa 3

Ácido 6-cloro-5-[4-(3-hidroxioxetan-3-il)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxílico

A una mezcla de 6-cloro-5-[4-(3-hidroxioxetan-3-il)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,258 mmol) en metanol (3 ml) e hidróxido sódico (1 M, 1,0 ml, 1,0 mmol) se calentó a 70 °C durante 24 horas. La reacción se concentró a presión reducida y la reacción se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 M a pH = 2 y después se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces más. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida, produciendo 83 mg del producto deseado en bruto. Una porción del material en bruto (60 mg) se purificó por HPLC prep. (Phenomenex HILIC (Diol), 250 x 21,2 mm, 5 µm; Fase móvil A: heptano; Fase móvil B: Etanol, gradiente de A al 95 %/B al 5 %, parada durante 1,5 minutos, gradiente lineal a A al 0 %/B al 100 % en 8,5 minutos, Parada a A al 0 %/B al 100 % durante 1 minutos; caudal: 28 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (16,9 mg, 17,5 %) en forma de un sólido. EM (EN-) 372,0 (M-H)⁻. RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d₆) δ 12,13 (s a, 1H), 11,96 (s a, 1H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,02 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,67 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H)

15 **Ejemplo 61**

Ácido 6-cloro-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

1-(4-Bromo-2-metoxifenil)ciclobutanol

A una solución de 5-bromo-2-yodoanisol (10,0 g, 31,9 mmol) y ciclobutanona (3,6 ml, 48 mmol) en tetrahidrofurano (107 ml) a -78 °C seguido de la adición gota a gota de n-butilitio (2,5 M en hexano, 15,6 ml, 39,0 mmol) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, produciendo 9,73 g de material en bruto. El material en bruto se purificó usando el sistema Biotage Isolera One (SNAP, columna de gel de sílice de 100 g) y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-70 %/heptano, para producir 4,75 g (rendimiento del 57,9 %) del compuesto del título. CG/EM: 257. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,19-7,14 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 1H), 7,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,53-2,40 (m, 2H), 2,39-2,28 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H).

30 Etapa 2

6-Cloro-5-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-3-metoxi-fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,16 mmol), 1-(4-bromo-3-metoxi-fenil)ciclobutanol (52 mg, 0,2 mmol), carbonato potásico acuoso 2 M (0,31 ml, 0,63 mmol), tolueno (3 ml) y etanol (1 ml) se roció con nitrógeno durante 10 minutos, después se trató con aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (6 mg, 0,007 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó. Después de 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice de 12 g, acetato de etilo al 0-35 %/heptano, 24 volúmenes de columna). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (19 mg, rendimiento del 32 %). EM (EN-) 341,2 (M-H)⁻; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (d, J = 1,95 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,56 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,46 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 7,68, 1,59 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 7,32 Hz, 6H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,34-2,44 (m, 2H), 2,08-2,19 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H).

Etapa 3

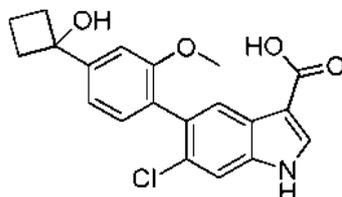
45 Ácido 6-cloro-5-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-3-metoxi-fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Se disolvió 6-cloro-5-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-3-metoxi-fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (19 mg, 0,05 mmol) en metanol (3 ml) e hidróxido sódico acuoso 1 N (1 ml, 1 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 22 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con cloruro de amonio saturado (0,5 ml) y se concentró al vacío

para proporcionar 18 mg de un sólido incoloro, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (8,0 mg, rendimiento del 44 %). EM (EN-) 370,1626 (M-H)⁻. Tiempo de retención = 1,67 min; Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5µm; Modificador: TFA al 0,05 %; Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, PARADA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min; Flujo: 2,0 ml/min.

Ejemplo 62

Ácido 6-cloro-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)-2-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

10 1-(4-Bromo-3-metoxi-fenil)ciclobutanol

A una solución de 2-bromo-5-yodoanisol (400 mg, 1,28 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-butilitio (2,5 M en hexano, 0,62 ml, 1,55 mmol) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, después se trató gota a gota con ciclobutanona pura (0,1 ml, 1,3 mmol) durante 10 minutos y se agitó a -78 °C durante 1,5 horas más. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice de 12 g, acetato de etilo al 0-50 %/heptano, 27 volúmenes de columna). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (40 mg, rendimiento del 12 %). CGEM 256/258 (M)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,95 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,17, 1,83 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,51-2,61 (m, 2H), 2,35-2,46 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 1H), 1,66-1,79 (m, 1H).

Etapa 2

6-Cloro-5-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-2-metoxi-fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,16 mmol), 1-(4-bromo-3-metoxi-fenil)ciclobutanol (40 mg, 0,16 mmol), carbonato potásico acuoso 2 M (0,31 ml, 0,63 mmol), tolueno (3 ml) y etanol (1 ml) se roció con nitrógeno durante 10 minutos, después se trató con aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (6 mg, 0,007 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó. Después de 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 60 mg de una espuma de color pardo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice de 12 g, acetato de etilo al 0-95 %/heptano, 35 volúmenes de columna). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (6,0 mg, rendimiento del 10 %). EM (EN-) 384,2 (M-H)⁻; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17-7,19 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,59-2,67 (m, 2H), 2,38-2,47 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 1H).

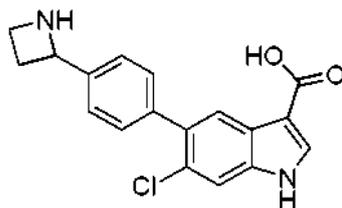
Etapa 3

Ácido 6-cloro-5-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-2-metoxi-fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Se disolvió 6-cloro-5-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-2-metoxi-fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (6 mg, 0,02 mmol) en metanol (1 ml) e hidróxido sódico acuoso 1 N (0,2 ml, 0,2 mmol) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 22 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con cloruro de amonio saturado (0,5 ml) y se concentró al vacío para proporcionar 6 mg de un sólido incoloro, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (2,7 mg, rendimiento del 50 %). EM (EN-) 370,2 (M-H)⁻. Tiempo de retención = 1,55 min; Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Modificador: TFA al 0,05 %; Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, PARADA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min; Flujo: 2,0 ml/min.

Ejemplo de referencia 63

Ácido 5-(4-azetidín-2-il-fenil)-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

5 5-(4-Azetidin-2-il-fenil)-6-cloro-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,16 mmol), clorhidrato de 2-(4-bromofenil)azetidina (400 mg, 1,24 mmol), carbonato potásico acuoso 2 M (3,11 ml, 6,22 mmol), tolueno (9 ml) y etanol (3 ml) se roció con nitrógeno durante 10 minutos, después se trató con aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (46 mg, 0,056 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó. Después de 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice de 40 g, metanol al 0-40 %/acetato de etilo (modificador de TEA al 1 %), 24 volúmenes de columna). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (207 mg, rendimiento del 49 %). EM (EN+) 341,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (d, J = 3,90 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (s, 4H), 5,02 (t, J = 8,17 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,68-3,79 (m, 1H), 3,34-3,45 (m, 1H), 2,47-2,66 (m, 2H).

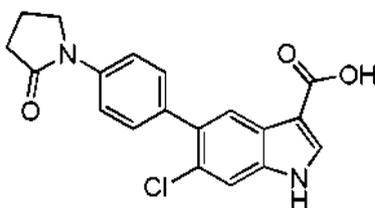
Etapa 2

Ácido 5-(4-azetidín-2-il-fenil)-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico

Se disolvió 5-(4-azetidín-2-il-fenil)-6-cloro-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (80 mg, 0,24 mmol) en metanol (4 ml) e hidróxido sódico acuoso 1 N (1 ml, 1 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 22 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con cloruro de amonio saturado (0,5 ml) y se concentró al vacío para proporcionar 77 mg de un sólido de color amarillo, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (8 mg, rendimiento del 10 %). EM (EN-) 325,2 (M-H)⁻. Tiempo de retención = 1,44 min; Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Modificador: TFA al 0,05 %; Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, PARADA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min; Flujo: 2,0 ml/min.

Ejemplo de referencia 64

Ácido 6-cloro-5-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



30 Etapa 1

1-(4-Bromofenil)pirrolidin-2-ona

La mezcla de pirrolidin-2-ona (1,3 g, 15 mmol), 1-bromo-4-yodobenceno (2,8 g, 9,8 mmol), yoduro de cobre (0,19 g, 0,98 mmol), fluoruro de cesio (3,7 g, 25 mmol) y *N,N'*-dimetiletildiamina (186 mg, 0,196 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un sólido de color blanco. El sólido se purificó por cromatografía combiflash sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (1,1 g, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,52 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 3,83 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,18 (m, 2H).

Etapa 2

6-Cloro-5-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

5 A una mezcla de 1-(4-bromofenil)pirrolidin-2-ona (120 mg, 0,50 mmol), 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (160 mg, 0,50 mmol) y acetato potásico (147 mg, 1,50 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió PddppfCl₂ (36,5 mg, 0,050 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, después se dejó calentar a 100 °C y se agitó en irradiación de microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía combiflash sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (112 mg, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color blanco.

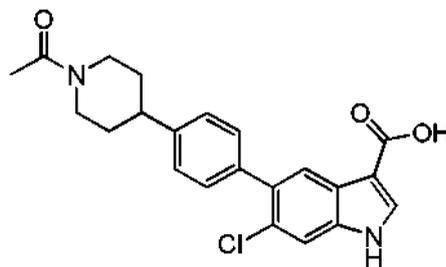
10 Etapa 3

Ácido 6-cloro-5-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

15 A una mezcla de 6-cloro-5-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (112 mg, 0,30 mmol) en metanol (3 ml) y agua (3 ml) se añadió hidróxido sódico (36 mg, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C y se agitó durante 48 horas. La mezcla se acidificó a pH = 4 usando ácido clorhídrico 1 N y se concentró para dar un sólido de color pardo. Se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido pálido. EM (EN+) 355,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (s a, 1H), 11,95 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 3,89 (t, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,09 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 65

20 Ácido 5-[4-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

1-[4-(4-Bromofenil)piperidin-1-il]etanona

25 A una solución de 4-(4-bromofenil)piperidina (400 mg, 1,70 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió trietilamina (340 mg, 3,40 mmol) y anhídrido acético (500 mg, 5,10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo en bruto. El material se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó dos veces más con acetato de etilo (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (260 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 4,63 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,00 (t, 1H), 2,57-2,42 (t, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 2H).

Etapa 2

5-[4-(1-Acetilpiperidin-4-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

35 A una solución de 1-[4-(4-bromofenil)piperidin-1-il]etanona (200 mg, 0,70 mmol) en 1,4-dioxano/H₂O (5 ml/1 ml) se añadió 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (183 mg, 1,20 mmol), carbonato potásico (270 mg, 2,10 mmol) y PddppfCl₂ (50 mg, 0,070 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y la mezcla se calentó a 90 °C durante 30 minutos. La reacción se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto. El material se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó dos veces más con acetato de etilo (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (240 mg, rendimiento del 83 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3

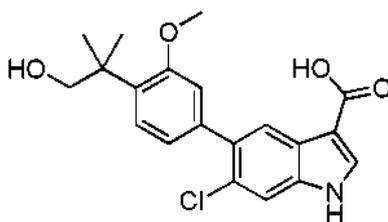
Ácido 5-[4-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 5-[4-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (120 mg, 0,30 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió hidróxido sódico (1 ml, 1 M). La mezcla se calentó a 70 °C durante 24 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se acidificó a pH = 5 y se secó al vacío para dar un aceite, que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (35 mg, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

EM (EN+) 396,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (s, 1H), 11,95 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,39-7,32 (m, 4H), 4,56 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,35-3,19 (m, 1H), 3,86-3,83 (m, 1H), 2,80-2,64 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,70-1,47 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 66

Ácido 6-cloro-5-[4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

15 2-(4-Bromo-2-metoxifenil)malonato de dietilo

Una mezcla de 4-bromo-1-yodo-2-metoxibenceno (1100 mg, 3,5 mmol), malonato de dietilo (1240 mg, 7,70 mmol), carbonato de cesio (1830 mg, 5,60 mmol), ácido 2-picolínico (62 mg, 0,39 mmol), yoduro de cobre (I) (34 mg, 0,18 mmol) y dioxano (7 ml) se agitó a 55 °C durante 2 días. Se formó una suspensión muy pesada. La CLEM indicó que el yodoareno de partida se había consumido aproximadamente un 70 %. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 30 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para obtener el compuesto del título que era aproximadamente un 60 % puro según CLEM y se usó para la siguiente etapa sin purificación. CGEM (EN+) 344 (M+).

Etapa 2

2-(4-Bromo-2-metoxifenil)acetato de etilo

25 Una mezcla de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)malonato de dietilo (1213 mg, 3,500 mmol), cloruro de litio (620 mg, 14,6 mmol) y DMSO (6 ml) se agitó a 120 °C durante 20 horas, después a 150 °C durante 4 horas y de nuevo a 120 °C durante 20 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 25 ml de agua y se extrajo con una mezcla de acetato de etilo-heptano (1:1). El extracto se lavó con salmuera (2 veces), se secó sobre sulfato de magnesio y se cargó sobre gel de sílice. La cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0 % al 30 % de acetato de etilo en heptano dio el compuesto del título (405 mg, rendimiento del 42 % en dos etapas). CGEM (EN+) 272 (M⁺).

Etapa 3

2-(4-Bromo-2-metoxifenil)-2-metilpropanoato de etilo

35 A una solución agitada de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)acetato de etilo (105 mg, 0,38 mmol) en THF (4 ml) se añadieron sucesivamente, en gotas, una solución 1 M de t-BuOK en THF (1,2 ml, 1,2 mmol) y yodometano (0,10 ml, 1,6 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente en 30 min y se agitó durante 2 horas - el éster de partida se consumió, se formó el producto diana (TLC, CGEM). A la mezcla obtenida se le añadió una solución 1 M de bisulfato potásico (2 ml), seguido de la adición de agua (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título (110 mg, rendimiento del 95 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación. CGEM (EN+) 300 (M+). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (s, 1H), 7,11 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,11 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 4

2-(4-Bromo-2-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ol

5 A una solución agitada de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (110 mg, 0,36 mmol) en THF (4 ml) se añadió una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF (0,4 ml, 0,4 mmol) a -60 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C en 40 min (el material de partida todavía estaba presente según la TLC) y después se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas - entonces el material de partida se había consumido (TLC). Se añadió una solución de hidróxido sódico (105 mg) en agua (0,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadieron 3 ml de cloruro de metileno (3 ml), gel de sílice (1 g) y sulfato de magnesio anhidro (1 g) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Los sólidos se retiraron por filtración y el licor madre se concentró para dar el compuesto del título (85 mg). Según CGEM, esto era una mezcla del alcohol primario diana y alcohol primario desbromado (40 % del producto deseado según CGEM). Esta mezcla se usó para la siguiente etapa sin purificación. CGEM (EN+) 258 (M+).

Etapa 5

6-Cloro-5-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxifenil)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

15 Una mezcla de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ol (producto en bruto de la Etapa 4, que contenía 40 % del material deseado, 75 mg, 0,12 mmol), 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (45 mg, 0,14 mmol), PdCl₂(dppf) (11 mg, 0,013 mmol), carbonato potásico (80 mg, 0,58 mmol), tolueno (0,6 ml), etanol (0,3 ml), agua (0,3 ml) y THF (0,3 ml) se agitó a 115 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (4 ml) de acetato de etilo. El extracto se cargó sobre gel de sílice. La cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10 % al 40 % de acetato de etilo en heptano dio el compuesto del título (25 mg, rendimiento del 56 %). EM (EN-) 386,2 (M-H)⁻. Tiempo de retención: 3,38 min. Columna: Phenomenex Gemini- NX, 4,6 mm x 50 mm, C18, 3 µm, 110A; Temperatura de la columna 60 °C; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo (v/v); Perfil de gradiente: Flujo ~1,5 ml/min. Condiciones iniciales: 95 % de A, 5 % de B; Rampa lineal a 0 % de A, 100 % de B durante 0,0-4,10 min; parada a 0 % de A, 100 % de B en 4,10-4,50 min; vuelta a condiciones iniciales en 4,60-5,0 min.

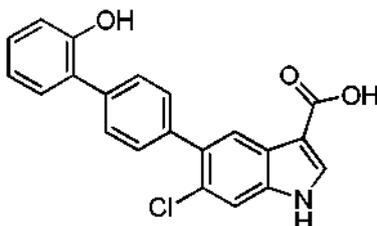
Etapa 6

Ácido 6-cloro-5-[4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxílico

30 Una mezcla del 6-cloro-5-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxifenil)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (25 mg, 0,064 mmol), 2,4 ml de metanol (2,4 ml) y 0,8 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (0,8 ml, 0,8 mmol) se agitó a 70 °C durante 24 horas - el material de partida se había consumido según la TLC y la CLEM. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una solución 1 M de bisulfato potásico (1 ml) y la mezcla obtenida se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se cargó sobre gel de sílice. Una columna de gel de sílice se equilibró con acetato de etilo al 30 % en heptano. La cromatografía en esta columna, eluyendo con una solución de 3 % de ácido acético y 30 % de acetato de etilo en heptano dio el compuesto del título (18 mg, rendimiento del 73 %). EM (EN-) 372,1 (M-H)⁻. Tiempo de retención: 3,00 min; Columna: Phenomenex Gemini-NX, 4,6 mm x 50 mm, C18, 3 µm, 110A; Temperatura de la columna 60 °C; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo (v/v); Perfil de gradiente: Flujo ~1,5 ml/min. Condiciones iniciales: 95 % de A, 5 % de B; Rampa lineal a 0 % de A, 100 % de B durante 0,0-4,10 min; parada a 0 % de A, 100 % de B en 4,10-4,50 min; vuelta a condiciones iniciales en 4,60-5,0 min.

Ejemplo de referencia 67

Ácido 6-cloro-5-(2'-hidroxibifenil-4-il)-1H-indolo-3-carboxílico



45

Etapa 1

6-Cloro-5-(2'-hidroxibifenil-4-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Un tubo de vidrio se cargó con 4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol (86,2 mg, 0,29 mmol), 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (84 mg, 0,29 mmol), tolueno (1,2 ml), THF (0,6 ml), EtOH (0,6 ml) y una solución 2,0 M de carbonato potásico (0,6 ml, 1,2 mmol). Después, se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos y después se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (28 mg, 0,032 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 115 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se abrió y se neutralizó con hidrogenosulfato sódico 1,0 M y después se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. Después, se usó cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo del 20 % al 100 %/heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 mg, rendimiento del 73 %). EM (EN-) 376,1 (M-H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,19 (dt, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,91 (dt, 1H), 3,81 (s, 3H).

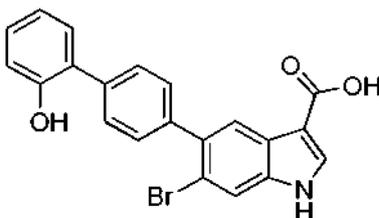
Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-(2'-hidroxibifenil-4-il)-1H-indolo-3-carboxílico

Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-cloro-5-(2'-hidroxibifenil-4-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (80 mg, 0,21 mmol), metanol (1,8 ml) y una solución de hidróxido sódico (1,0 M, 0,60 ml, 0,60 mmol), después se calentó a 70 °C con agitación durante 15 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió con ácido clorhídrico 1,0 M y se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. Después, se usó HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (13 mg, rendimiento del 16 %). EM (EN-) 362,0 (M-H). Tiempo de retención: 1,93 min; Waters Xbridge dC18, 5 µm, 4,6 x 50 mm, H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, PARADA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min. (NH₄OH al 0,03 %). Flujo: 2,0 ml/min.

Ejemplo de referencia 68

Ácido 6-bromo-5-(2'-hidroxibifenil-4-il)-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

6-Bromo-5-yodo-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

A una suspensión de 5-yodo-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (1,20 g, 3,09 mmol) en ácido acético (30 ml) se añadió una solución de bromo (0,15 ml, 2,9 mmol) en ácido acético (5 ml). La reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 3 horas. Después, la reacción se enfrió y se vertió en agua enfriada con hielo, después se repartió entre agua y diclorometano. La fase acuosa se extrajo con MeOH al 10 %/DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar un semisólido de color rojo oscuro. El residuo se recogió en metanol (30 ml). Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 días. La reacción se enfrió, después se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un sólido de color rojizo. El residuo se disolvió en metanol/diclorometano y se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (50 g, acetato de etilo al 20-100 %/heptano). El pico principal se aisló para proporcionar una mezcla del compuesto del título y se confirmó 5-yodo-1H-indolo-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color pardo (260 mg) que se llevó hacia adelante sin purificación adicional.

Etapa 2

6-Bromo-5-(2'-hidroxibifenil-4-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

A una solución de 6-bromo-5-yodo-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,26 mmol) en tolueno (1 ml) y etanol (1 ml) se añadió 4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-2-ol (70 mg, 0,24 mmol), seguido de carbonato

- potásico acuoso (2 M, 1 ml, 2,0 mmol). El disolvente se desgasificó pasando nitrógeno a través del sistema durante 5 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0,0053 mmol), después se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 110 °C. La reacción se enfrió y después se repartió entre agua y acetato de etilo, después se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título mezclado con subproductos sin identificar en forma de un sólido de color castaño oscuro (120 mg). La TLC (EtOAc al 50 %/heptano) no indicó ninguna separación entre el producto y los subproductos. El material en bruto se recogió para la siguiente etapa sin purificación.

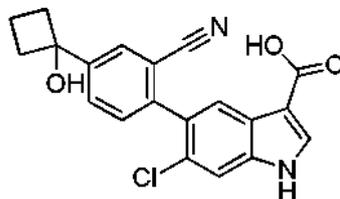
Etapa 3

Ácido 6-bromo-5-(2'-hidroxibifenil-4-il)-1H-indolo-3-carboxílico

- 10 A una semi suspensión de 6-bromo-5-(2'-hidroxibifenil-4-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo en bruto (120 mg, 0,284 mmol) en metanol (4 ml) se añadió NaOH 1 N (1 ml, 1 mmol) y después se calentó a 70 °C durante 16 h. Después, se añadió NaOH 5 N (1 ml, 5 mmol) y se continuó calentando durante 24 h. La reacción se enfrió y se interrumpió con HCl 4 N en dioxano (2 ml, 8 mmol), después se concentró para dar un sólido de color pardo que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño
- 15 (9 mg, 8 %). EM (AP-) 406,0 (M-H)⁻. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 8,10 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,17 (td, 1H), 6,86-6,98 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 69

Ácido 6-cloro-5-[2-ciano-4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

2-Bromo-5-(1-hidroxiciclobutil)benzonitrilo

- A 2-bromo-5-yodobenzonitrilo (1457 mg, 4,730 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -40 °C se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio•cloruro de litio (1,3 M en THF, 4,4 ml, 5,7 mmol). La mezcla se agitó a -40 °C durante 10 minutos y después se trató gota a gota con ciclobutanona (0,4 ml, 5,2 mmol) a -40 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2

2-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5-(1-hidroxiciclobutil)benzonitrilo

- Una suspensión de 2-bromo-5-(1-hidroxiciclobutil)benzonitrilo (1193 mg, 3,800 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (1680 mg, 4,920 mmol), acetato potásico (1110 mg, 11,40 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (154 mg, 0,189 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se cerró herméticamente en un tubo de microondas y se calentó térmicamente a 120 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptanos/acetato de etilo (0:100 a 50:50) para dar el compuesto del título (1,0 g, rendimiento del 94 %).

Etapa 3

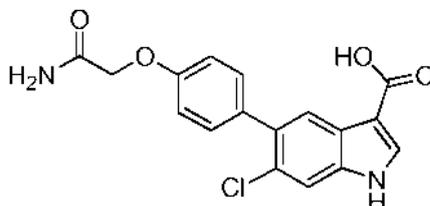
Ácido 6-cloro-5-[2-ciano-4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

- 40 Una suspensión de ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico (100 mg, 0,54 mmol), 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5-(1-hidroxiciclobutil)benzonitrilo (124 mg, 0,435 mmol), fosfato potásico acuoso 0,5 M (1,74 ml, 0,87 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (11 mg, 0,014 mmol) en etanol (4 ml) se cerró herméticamente en un tubo de microondas y se calentó a 85 °C durante 45 minutos. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título. EM (EN-) 365,1 (M-H)⁻. Tiempo de retención: 1,60 min. Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μm. Modificador: TFA al 0,05 %. Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN

al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, PARADA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min. Flujo: 2,0 ml/min.

Ejemplo de referencia 70

Ácido 5-[4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico



5

Etapas 1

2-(4-Bromofenoxi)acetamida

A una solución de ácido (4-bromofenoxi)acético (500 mg, 2,00 mmol) en diclorometano (10 ml) y DMF (0,2 ml) se añadió cloruro de oxalilo 2 M en cloruro de metileno (5 ml, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió gota a gota hidróxido de amonio (15 ml) mediante un embudo de adición. Después de la adición, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para dar 2-(4-bromofenoxi)acetamida (350 mg, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,37-7,35 (m, 2H), 6,81-6,79 (m, 2H), 4,59 (s, 2H),

15 Etapas 2

6-Cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol

A una solución de 5-bromo-6-cloro-1H-indol (5,0 g, 22 mmol) en DMSO (30 ml) se añadió 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (6,4 g, 28 mmol) y KOAc (10,3 g, 0,11 mol). El vial cerrado herméticamente se calentó a 100 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (2,9 g, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,83 (s, 4H), 1,08 (s, 6H),

25 Etapas 3

2-[4-(6-Cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenoxi]acetamida

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (260 mg, 1,00 mmol) y cloruro de *N,N*-dimetilformiminio (250 mg, 2,00 mmol) en 1,4-dioxano seco (5 ml) y DMF (1 ml) se cerró herméticamente en un recipiente de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos para dar una suspensión de color blanco. A la suspensión se añadió carbonato potásico acuoso 2 M (2,5 ml, 5 mmol), 2-(4-bromofenoxi)acetamida (240 mg, 1,00 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (50 mg). El vial cerrado herméticamente se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para dar 2-[4-(6-cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenoxi]acetamida (250 mg, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color amarillo.

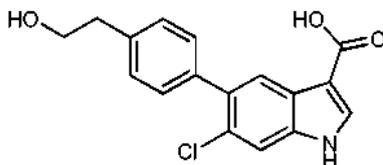
35 Etapas 4

Ácido 5-[4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico

A una mezcla de 2-[4-(6-cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenoxi]acetamida (100 mg, 0,30 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y terc-butanol (5 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (4 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una solución de clorito sódico (540 mg, 6,00 mmol) e hidrato monobásico de fosfato potásico (850 mg, 6,00 mmol) en agua (5 ml) mediante un embudo de adición. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El disolvente se retiró al vacío para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep. (HPLC prep.: Columna: Kromasil Eternity-5-C18, 150 x 30 mm x 5 µm; Fase móvil: de MeCN al 24 % en agua (FA al 0,225 %) a MeCN al 34 % en agua (FA al 0,225 %); Longitud de onda: 220 nm; Caudal: 30 ml/min) para dar ácido 5-[4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico (22 mg, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 344,8 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01-7,99 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,07-7,05 (m, 2H), 4,56 (s, 2H),

Ejemplo de referencia 71

Ácido 6-cloro-5-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

5 6-Cloro-5-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (260 mg, 1,00 mmol) y cloruro de *N,N*-dimetilformiminio (250 mg, 2,00 mmol) en 1,4-dioxano seco (5 ml) y DMF (1 ml) se cerró herméticamente en un recipiente de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos para dar una suspensión de color blanco. A la suspensión se añadió carbonato potásico acuoso 2 M (2,5 ml, 5,0 mmol), 2-(4-bromofenil)etanol (200 mg, 1,00 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (50 mg). El vial cerrado herméticamente se desgasificó y se calentó a 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para dar 6-cloro-5-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (180 mg, rendimiento del 68 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

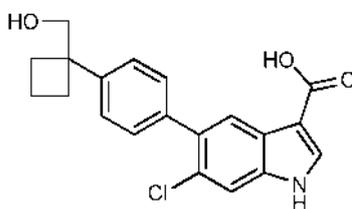
15 Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

A una mezcla de 6-cloro-5-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (150 mg, 0,50 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y *tert*-butanol (5 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una solución de clorito sódico (900 mg, 10,0 mmol) e hidrato monobásico de fosfato potásico (1,4 g, 10 mmol) en agua (5 ml) mediante un embudo de adición. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se retiró al vacío para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep. (Kromasil Eternity-5-C18, 150 x 30 mm x 5 µm; Fase móvil: de MeCN al 26 % en agua (TFA al 0,1 %) a MeCN al 41 % en agua (TFA al 0,1 %); Longitud de onda: 220 nm; Caudal: 30 ml/min) para dar ácido 6-cloro-5-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico (35 mg, rendimiento del 25 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 337,9 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01-7,99 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 3,80 (t, 2H), 2,91 (t, 2H).

Ejemplo de referencia 72

Ácido 6-cloro-5-[4-(1-(hidroximetil)ciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

30 Ácido 1-(4-bromofenil)ciclobutanocarboxílico

A una solución de 1-(4-bromofenil)ciclobutanocarbonitrilo (1,0 g, 4,2 mmol) en EtOH (28 ml) y agua (2 ml) se añadió KOH (2,1 g, 42 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Después, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 1 M para ajustar el pH a 7. Los disolventes orgánicos se retiraron al vacío para dar un residuo, que se disolvió en acetato de etilo (40 ml), después se lavó con salmuera (3 x 10 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y el aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 8:1) para dar ácido 1-(4-bromofenil)ciclobutanocarboxílico (0,8 g, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,47 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 2,70-2,63 (m, 2H), 2,33-2,26 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,75-1,71 (m, 1H).

Etapa 2

[1-(4-Bromofenil)ciclobutil]metanol

A una solución de ácido 1-(4-bromofenil)ciclobutanocarboxílico (300 mg, 1,20 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió gota a gota complejo de borano sulfuro de dimetilo (0,24 ml, 2,4 mmol) a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (20 ml). Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida para dar un residuo, que se disolvió en acetato de etilo, después se lavó con salmuera. La fase orgánica se concentró para dar [1-(4-bromofenil)ciclobutil]metanol (170 mg, rendimiento del 62 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3

6-Cloro-5-{4-[1-(hidroximetil)ciclobutil]fenil}-1H-indolo-3-carbaldehído

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (260 mg, 1,00 mmol) y cloruro de *N,N*-dimetilformiminio (250 mg, 2,00 mmol) en dioxano seco (5 ml) y DMF (1 ml) se cerró herméticamente en un recipiente de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos para dar una suspensión de color blanco. A la suspensión se añadió carbonato potásico acuoso 2 M (2,5 ml, 5,0 mmol), [1-(4-bromofenil)ciclobutil]metanol (240 mg, 1,00 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (50 mg). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para dar 6-cloro-5-{4-[1-(hidroximetil)ciclobutil]fenil}-1H-indolo-3-carbaldehído (180 mg, rendimiento del 68 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

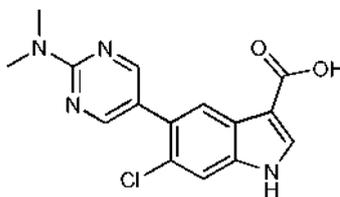
Etapa 4

Ácido 6-cloro-5-{4-[1-(hidroximetil)ciclobutil]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico

A una mezcla de 6-cloro-5-{4-[1-(hidroximetil)ciclobutil]fenil}-1H-indolo-3-carbaldehído (80 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo (6 ml) y *tert*-butanol (6 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (3 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una solución de clorito sódico (420 mg, 4,80 mmol) e hidrato monobásico de fosfato potásico (650 mg, 4,80 mmol) en agua (3 ml) mediante un embudo de adición. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se retiró al vacío para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep. (Kromasil Eternity-5-C18, 150 x 30 mm x 5 µm; Fase móvil: de MeCN al 35 % en agua (TFA al 0,1 %) a MeCN al 50 % en agua (TFA al 0,1 %); Longitud de onda: 220 nm; Caudal: 30 ml/min) para dar ácido 6-cloro-5-{4-[1-(hidroximetil)ciclobutil]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico (25 mg, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 377,9 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,39-2,30 (m, 4H), 2,11-2,09 (m, 1H), 1,92-1,91 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 73

Ácido 6-cloro-5-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

6-Cloro-5-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-1H-indolo-3-carbaldehído

A una solución de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (150 mg, 0,57 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (5 ml) y DMF (1 ml) se añadió cloruro de *N,N*-dimetilformiminio (145 mg, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos para dar una solución espesa. Después, la mezcla de reacción se trató con carbonato potásico acuoso 2 N (393 mg, 2,85 mmol), 5-bromo-*N,N*-dimetilpirimidin-2-amina (115 mg, 0,57 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (50 mg, 0,068 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante 2 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1:5 a 1:1) para proporcionar 6-cloro-5-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-1H-indolo-3-carbaldehído (100 mg, rendimiento del 58,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,25 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 3,15 (s, 6H),

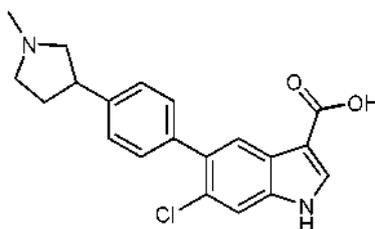
Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-1H-indolo-3-carboxílico

Se disolvió 6-cloro-5-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-1H-indolo-3-carbaldehído (100 mg, 0,333 mmol) en acetonitrilo (6 ml) y terc-butanol caliente (6 ml) y se trató con 2-metil-2-buteno (4 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una solución de clorito sódico (450 mg, 6,65 mmol) y fosfato sódico monobásico dihidrato (1,04 g, 6,65 mmol) en agua (3 ml) mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró para retirar los extractos orgánicos y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (Columna: Agella venusil ASB C18, 150 x 21,2 mm x 5 µm; Fase móvil: de MeCN al 20 % en agua (HCl al 0,1 %) a MeCN al 45 % en agua (HCl al 0,1 %); Longitud de onda: 220 nm) para dar ácido 6-cloro-5-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-1H-indolo-3-carboxílico (43 mg, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN+) 316,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,98 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 3,17 (s, 6H),

Ejemplo de referencia 74

15 Ácido 6-cloro-5-[4-(1-metilpirrolidin-3-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

3-(4-Bromofenil)-1-metilpirrolidina

A una mezcla de clorhidrato de 3-(4-bromofenil)pirrolidina (200 mg, 0,76 mmol) en metanol (6 ml) se añadió trietilamina (77 mg, 0,76 mmol) y varias gotas de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y se trató con formaldehído acuoso (37 %, 0,2 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (322 mg, 1,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. El metanol se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar 3-(4-bromofenil)-1-metilpirrolidina (0,247 g) en forma de un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (EN+) 239,9 (M+H)⁺.

Etapa 2

6-Cloro-5-[4-(1-metilpirrolidin-3-il)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

A 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (118mg, 0,446 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (3,7 ml) y DMF anhidra (0,74 ml) se añadió cloruro de *N,N*-dimetilformiminio (114 mg, 0,892 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, produciendo una suspensión espesa. La mezcla de reacción se trató con carbonato potásico acuoso 2 N (1,1 ml, 2,2 mmol), 3-(4-bromofenil)-1-metilpirrolidina (120 mg, 0,446 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (26 mg, 0,036 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para dar 6-cloro-5-[4-(1-metilpirrolidin-3-il)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (0,23 g, rendimiento del 16 %) que se usó directamente en la siguiente etapa. EM (EN+) 339,0 (M+H)⁺.

Etapa 3

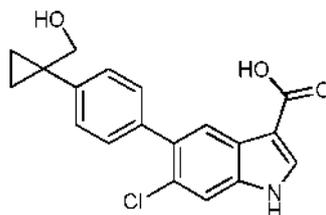
Ácido 6-cloro-5-[4-(1-metilpirrolidin-3-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 6-cloro-5-[4-(1-metilpirrolidin-3-il)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (en bruto, 0,23 g, 0,68 mmol) en acetonitrilo (8 ml) y terc-butanol (8 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (8 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una solución de clorito sódico (683 mg, 7,50 mmol) y fosfato sódico monobásico dihidrato (1,59 g, 10,2 mmol) en agua (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y se trató con más cantidad de clorito sódico (911 mg, 10,0 mmol) y fosfato sódico monobásico dihidrato (2,12 g, 13,6 mmol) en H₂O (4 ml) y 2-metil-2-buteno (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para

dar ácido 6-cloro-5-[4-(1-metilpirrolidin-3-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico (10 mg) en forma de un sólido. EM (EN+) 354,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 4H), 3,40-4,00 (m, 5 H), 3,06 (s, 3H), 2,1-2,7 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 75

5 Ácido 6-cloro-5-[4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

6-Cloro-5-[4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (156 mg, 0,60 mmol) y cloruro de *N,N*-dimetilformiminio (150 mg, 1,20 mmol) en 1,4-dioxano seco (4 ml) y DMF (0,7 ml) se cerró herméticamente en un vial y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min para dar una suspensión de color blanco. Después, a la mezcla de reacción se añadió carbonato potásico acuoso 2 M (2,5 ml, 5 mmol), [1-(4-bromofenil)ciclopropil]metanol (140 mg, 0,6 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (50 mg). La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó a 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (20 ml) y después se lavó con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para dar 6-cloro-5-[4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (160 mg, rendimiento del 90 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,39-7,34 (m, 4H), 4,70 (s. a., 1H), 3,56 (s, 2H), 0,88-0,86 (m, 2H), 0,79-0,77 (m, 2H).

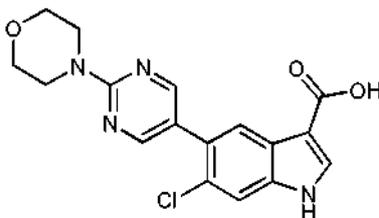
Etapa 2

20 Ácido 6-cloro-5-[4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

A una mezcla de 6-cloro-5-[4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (80 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y terc-butanol (3 ml) se añadió 2-metil-2-butenol (3 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una solución de clorito sódico (420 mg, 4,80 mmol) y fosfato sódico monobásico (650 mg, 4,80 mmol) en agua (3 ml) mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. El disolvente se retiró al vacío para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep. (Columna: Boston Symmetrix ODS-H, 150 x 30 mm x 5 μm; Fase móvil: de MeCN al 36 % en agua (TFA al 0,1 %) a MeCN al 36 % en agua (TFA al 0,1 %); Longitud de onda: 220 nm; Caudal: 30 ml/min) para dar ácido 6-cloro-5-[4-[1-(hidroximetil)ciclopropil]fenil]-1H-indolo-3-carboxílico (25 mg, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 364,0 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,13 (s, 1H), 11,96 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 4H), 4,73-4,71 (m, 1H), 3,58-3,57 (m, 2H), 0,88-0,77 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 76

Ácido 6-cloro-5-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

35 6-Cloro-5-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-1H-indolo-3-carbaldehído

A una solución de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (154 mg, 0,584 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (5 ml) y DMF (1 ml) se añadió cloruro de *N,N*-dimetilformiminio (150 mg, 1,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se trató con carbonato potásico acuoso 2 M (400 mg, 2,90 mmol), 4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolina (145 mg, 0,594 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (50 mg, 0,068 mmol). La reacción se desgasificó con nitrógeno durante 2 minutos y se calentó a 90 °C durante 30

minutos. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1:4) para proporcionar 6-cloro-5-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-1H-indolo-3-carbaldehído (159 mg, rendimiento del 79,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,36 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,77 (m, 4H).

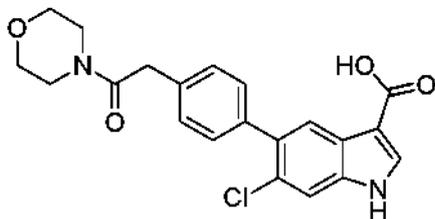
5 Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-1H-indolo-3-carboxílico

Se disolvió 6-cloro-5-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-1H-indolo-3-carbaldehído (159 mg, 0,464 mmol) en acetonitrilo (6 ml) y *tert*-butanol caliente (6 ml) y se trató con 2-metil-2-buteno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de clorito sódico (630 mg, 9,27 mmol) y fosfato sódico monobásico dihidrato (1,45 g, 9,30 mmol) en agua (5 ml) mediante un embudo de adición. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar los extractos orgánicos y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron y se concentraron al vacío para dar un material en bruto, que se purificó por HPLC prep. para dar ácido 6-cloro-5-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-1H-indolo-3-carboxílico (67,6 mg, rendimiento del 40,60 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 359,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,22 (s, 1H), 12,03 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 8,12 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,70 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 77

Ácido 6-cloro-5-{4-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico



20 Etapa 1

6-Cloro-5-{4-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]fenil}-1H-indolo-3-carbaldehído

A una solución de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (153 mg, 0,581 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (5 ml) y DMF (1 ml) se añadió cloruro de *N,N*-dimetilformiminio (160 mg, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se trató con carbonato potásico acuoso 2 N (1,44 ml, 2,90 mmol) y 2-(4-bromofenil)-1-(morfolin-4-il)etanona (165 mg, 0,58 mmol). La reacción se desgasificó con nitrógeno y se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (50 mg, 0,068 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (15 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (249 mg, rendimiento de >100 %) en forma de un sólido de color rojo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Etapa 2

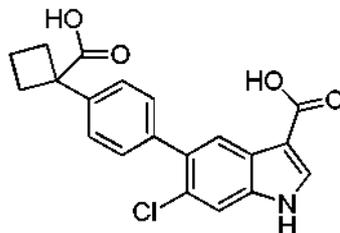
Ácido 6-cloro-5-{4-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 6-cloro-5-{4-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]fenil}-1H-indolo-3-carbaldehído (249 mg, 0,650 mmol) en acetonitrilo (6 ml) y *tert*-butanol (6 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (4 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de clorito sódico (880 mg, 13,1 mmol) y fosfato sódico monobásico dihidrato (2030 mg, 13,01 mmol) en agua (3 ml) mediante un embudo de adición. El baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se interrumpió con sulfito sódico acuoso, se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo (4 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (Columna: Phenomenex Synergi C18, 150 x 30 mm x 4 μm; Fase móvil: de MeCN al 38 % en agua (FA al 0,225 %) a MeCN al 58 % en agua (FA al 0,225 %); Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto del título (65 mg, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 399,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,55 (m, 2H).

45

Ejemplo de referencia 78

Ácido 5-[4-(1-carboxiciclobutil)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico

**Etapa 1**

5 Ácido 1-[4-(6-cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenil]ciclobutanocarboxílico

A una solución de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (200 mg, 0,80 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y DMF (1 ml) se añadió cloruro de *N,N*-dimetilformiminio (250 mg, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la suspensión resultante se añadió carbonato potásico acuoso 2 M (2 ml, 4 mmol), ácido 1-(4-bromofenil)ciclobutanocarboxílico (255 mg, 1,00 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (50 mg). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con H₂O (20 ml), después se lavó con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (180 mg, rendimiento del 63 %) en forma bruta, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,90 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,62-7,61 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,62-2,45 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 2H).

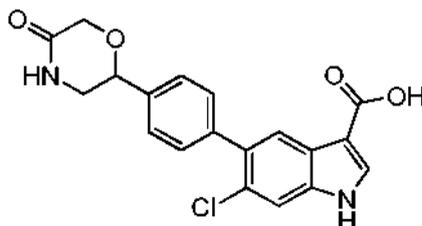
Etapa 2

Ácido 5-[4-(1-carboxiciclobutil)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico

A una mezcla de ácido 1-[4-(6-cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenil]ciclobutanocarboxílico (120 mg, 0,30 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y *tert*-butanol (3 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (3 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una solución de clorito sódico (550 mg, 6,00 mmol) y fosfato sódico monobásico (800 mg, 6,00 mmol) en agua (3 ml) mediante un embudo de adición. El baño de hielo y agua se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep. (Columna: Boston Symmetrix ODS-H; 150 x 30 mm x 5 µm; Fase móvil: de MeCN al 39 % en agua (TFA al 0,1 %) a MeCN al 39 % en agua (TFA al 0,1 %); Longitud de onda: 220 nm; Caudal: 30 ml/min) para dar el compuesto del título (35 mg, rendimiento del 27 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 392,0 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44-7,38 (m, 4H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,11-1,97 (m, 1H), 1,95-1,91 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 79

Ácido 6-cloro-5-[4-(5-oxomorfolin-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



30

Etapa 1

N-(2-(4-bromofenil)-2-hidroxietil)-2-cloroacetamida

A una solución del compuesto 2-amino-1-(4-bromofenil)etanol (2,0 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) y agua (40 ml) se añadió NaOH (0,48 g, 12 mmol) y cloruro de cloroacetilo (1,7 g, 15 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. Las fases se separaron. La orgánica se lavó con HCl al 3 % y NaHCO₃ saturado, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃): δ 7,45 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 6,98 (s a, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,82 (s a, 1H):

35

Etapa 2

6-(4-Bromofenil)morfolin-3-ona

A una solución de N-(2-(4-bromofenil)-2-hidroxi-etil)-2-cloroacetamida (2,0 g, 6,8 mmol) en THF (20 ml) se añadió t-butóxido potásico (0,46 g, 8,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (1,6 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃): δ 7,46 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 3,40 (m, 2H);

Etapa 3

10 6-Cloro-5-[4-(5-oxomorfolin-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

La mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (150 mg, 0,57 mmol) y cloruro de *N,N*-dimetilformiminio (217 mg, 1,70 mmol) en DMF/dioxano (6 ml, 1:5) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió carbonato potásico 2,0 M (3 ml), 6-(4-bromofenil)morfolin-3-ona (146 mg, 0,57 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (41 mg, 0,057 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 3 minutos, se calentó a 90 °C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (150 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color pardo, que se llevó hacia adelante sin purificación adicional.

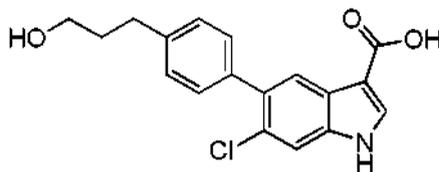
Etapa 4

20 Ácido 6-cloro-5-[4-(5-oxomorfolin-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 6-cloro-5-[4-(5-oxomorfolin-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (150 mg, 0,42 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y t-BuOH (5 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (2,9 g, 42 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Se disolvieron clorito sódico (1,15 g, 12,7 mmol) e hidrato monobásico de fosfato potásico (1,75 g, 12,7 mmol) en agua (5 ml). El extracto acuoso se añadió a la solución orgánica y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Una solución de sulfito sódico se añadió lentamente a la mezcla en agitación. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora. Después, los extractos orgánicos se retiraron a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo de color pardo. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM(EN+) 371,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,00 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,46 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 80

Ácido 6-cloro-5-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



35

Etapa 1

6-Cloro-5-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

A una solución de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (100 mg, 0,379 mmol) en dioxano (2 ml) y DMF (0,1 ml) se añadió cloruro de *N,N*-dimetilformiminio (180 mg, 0,36 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se interrumpió con carbonato potásico 2,0 N (1,5 ml, 3,0 mmol), después se añadieron 3-(4-bromofenil)propan-1-ol (81,5 mg, 0,379 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (28 mg, 0,037 mmol), después se calentó a 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 ml x 3), las fases orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 27 %) después de la purificación mediante TLC preparativa.

45

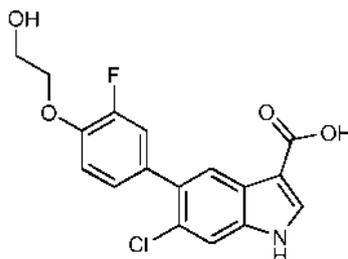
Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-[4-(3-hidroxiopropil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

5 A 6-cloro-5-[4-(3-hidroxiopropil)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (40 mg, 0,13 mmol) en 2-metil-2-buteno/t-butanol/agua (v/v/v = 1/1/1,6 ml) se añadió dihidrogenofosfato sódico (30,5 mg, 0,254 mmol) y clorito sódico (23 mg, 0,25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A la mezcla de reacción se añadió sulfito sódico (0,254 mmol), se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, después se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (6,0 mg, rendimiento del 14 %). EM (AP-) 328,0 (M-H)⁻. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 6,71 (d, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,06 (d, 2H), 5,98 (d, 2H), 2,33 (t, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

10 **Ejemplo de referencia 81**

Ácido 6-cloro-5-[3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

6-Cloro-5-[3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

15 Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (100 mg, 0,38 mmol) y cloruro de *N,N*-dimetilformiminio (97 mg, 0,76 mmol) en DMF (3 ml) y dioxano (0,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió carbonato potásico (2 ml, 4 mmol, 2 N) a la mezcla. Después, se añadió 2-(4-bromo-2-fluorofenoxi)etanol (89 mg, 0,38 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,03 mmol) a la reacción. La mezcla se desgasificó pasando nitrógeno a través de la solución durante 5 min y se agitó a 80 °C durante 2 h. La reacción se enfrió y se concentró.

20 El residuo se disolvió con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (30 ml), cloruro de amonio saturado (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (EP/EtOAc = del 20 % al 50 %) para dar el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 30 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,89 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 4,18 (t, 2H), 3,93 (t, 2H).

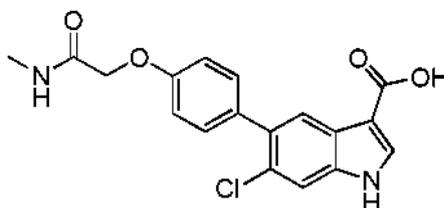
25 Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-[3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

30 A una solución de 6-cloro-5-[3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (40 mg, 0,12 mmol) en agua (1 ml) y t-butanol (1 ml) se añadió clorito sódico (210 mg, 2,30 mmol), 2-metil-2-buteno (0,5 ml) y dihidrogenofosfato sódico (350 mg, 2,90 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (20 mg, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (AP-) 348,0 (M-H)⁻. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 4,21 (t, 2H), 3,95 (t, 2H).

35 **Ejemplo de referencia 82**

Ácido 6-cloro-5-[4-[2-(metilamino)-2-oxoetoxi]fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

2-(4-Bromofenoxi)-N-metilacetamida

A una solución de ácido (4-bromofenoxi)acético (500 mg, 2,10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se añadió clorhidrato de metilamina (320 mg, 5,10 mmol), (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (570 mg, 3,00 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (400 mg, 3,00 mmol) y *N*-metilmorfolina (600 mg, 6,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y después se lavó tres veces con acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título (580 mg, rendimiento del 90 %) que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,91 (d, 3H).

10 Etapa 2

2-[4-(6-Cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenoxi]-N-metilacetamida

A la suspensión de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (240 mg, 1,0 mmol) se añadió carbonato potásico 2 M (2,5 ml, 5,0 mmol), 2-(4-bromofenoxi)-N-metilacetamida (240 mg, 1,00 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (50 mg, 0,061 mmol). El vial cerrado herméticamente se calentó a 90 °C durante 30 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió con agua (20 ml), y después se lavó tres veces con acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título (250 mg, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,94 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 4,52 (s, 2H), 2,68 (d, 3H).

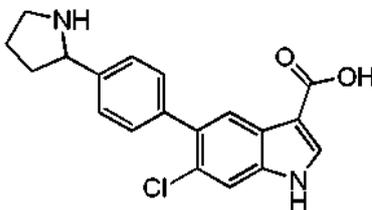
20 Etapa 3

Ácido 6-cloro-5-[4-[2-(metilamino)-2-oxoetoxi]fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

A una mezcla de 2-[4-(6-cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenoxi]-N-metilacetamida (120 mg, 0,35 mmol) en acetonitrilo/*t*-butanol (4 ml/4 ml) se añadió 2-metil-2-butenol (4 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, seguido de la adición gota a gota de una solución acuosa de clorito sódico (630 mg, 7,00 mmol) y fosfato sódico (monobásico y monohidrato, 930 mg, 7,00 mmol) en agua (5 ml) mediante un embudo de adición. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con sulfito sódico. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (60 mg, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 359,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (s, 1H), 11,94-11,93 (m, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 4,52 (s, 2H), 2,68 (d, 3H).

Ejemplo de referencia 83

Ácido 6-cloro-5-[4-(pirrolidin-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

35 2-[4-(6-cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una suspensión de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (150 mg, 0,57 mmol) en un disolvente mixto de 1,4-dioxano/*N,N*-dimetilformamida (5:1,3 ml) se añadió sal de Vilsmeier (165 mg, 1,71 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió carbonato potásico (2,0 M en agua, 1,5 ml) y se agitó durante 10 minutos, seguido de la adición de 2-(4-bromofenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,55 mmol), la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 min, después se trató con Pd(dppf)Cl₂ (62 mg, 0,086 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (10 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar el compuesto del título (170 mg, rendimiento del 72,2 %).

Etapa 2

Ácido 5-{4-[1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico

5 El 2-[4-(6-cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,377 mmol) se disolvió en acetonitrilo (9 ml) y t-butanol caliente (9 ml), seguido de la adición de 2-metil-2-buteno (6,00 ml, 56,5 mmol) y se enfrió a 0 °C, seguido de la adición gota a gota de una solución acuosa de clorito sódico (763 mg, 11,3 mmol) y fosfato sódico (monobásico y monohidrato, 1,56 g, 11,3 mmol) en agua (5 ml) mediante un embudo de adición. El baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La suspensión se agitó durante una noche. A la suspensión se añadió sulfito sódico (1,43 g, 11,3 mmol) en agua (3 ml) y la mezcla resultante se concentró para retirar el disolvente orgánico, seguido de la extracción tres veces con acetato de etilo (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar un producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (140 mg, rendimiento del 84,2 %).

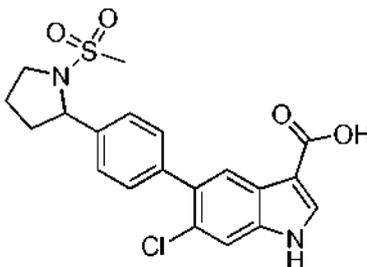
Etapa 3

Ácido 6-cloro-5-[4-(pirrolidin-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

15 A una suspensión de ácido 5-{4-[1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il]fenil}-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico (140 mg, 0,318 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se añadió cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (HCl 4 N en EtOAc, 10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se agitó durante 4,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para proporcionar el producto deseado (100 mg, rendimiento del 83,5 %). EM (EN+) 341 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07(s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 4,60 (s, 1H), 3,35 (s, 4H), 2,49 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 84

Ácido 6-cloro-5-[4-[1-(metilsulfonil)pirrolidin-2-il]fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

25 Hidrógeno cloruro de 2-(4-bromofenil)pirrolidina

A la suspensión de 2-(4-bromofenil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g, 3,7 mmol) en metanol anhidro (10 ml) se añadió cloruro de hidrógeno en metanol (20 ml, 4,0 M en MeOH) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,99 g, rendimiento cuantitativo) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

30 Etapa 2

2-(4-bromofenil)-1-(metilsulfonil)pirrolidina

35 A una suspensión de hidrogenocloruro de 2-(4-bromofenil)pirrolidina (250 mg, 0,952 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) se añadió trietilamina (0,66 ml, 4,76 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min en una atmósfera de N₂. Después de 15 min, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,31 g, 2,72 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante una noche. Se añadieron más cantidades de cloruro de metanosulfonilo (0,29 g, 2,54 mmol) y trietilamina (0,35 ml, 2,38 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se concentró y al residuo se añadió agua (20 ml) y cloruro de metileno (18 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (10 ml x 3) y salmuera (15 ml x 1), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el producto deseado (240 mg, rendimiento del 85,2 %), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

40

Etapa 3

6-Cloro-5-[4-[1-(metilsulfonil)pirrolidin-2-il]fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

A una suspensión de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (210 mg, 0,80 mmol) en un disolvente mezcla de 1,4-dioxano/*N,N*-dimetilformamida = 5:1 (3 ml) se añadió sal de Vilsmer (232 mg, 4,80 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió carbonato potásico (2,0 M en agua, 2,0 ml) a la suspensión anterior, seguido de la adición de 2-(4-bromofenil)-1-(metilsulfonil)pirrolidina (240 mg, 0,79 mmol) en un disolvente mezcla de 1,4-dioxano/*N,N*-dimetilformamida = 5:1 (3 ml) añadido en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla se trató con Pd(dppf)Cl₂ (87 mg, 0,12 mmol) y se agitó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo tres veces más con acetato de etilo (10 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar un material en bruto, que se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar el compuesto del título (76,7 mg, rendimiento del 24,0 %).

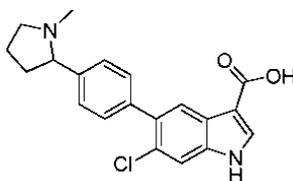
Etapa 4

Ácido 6-cloro-5-[4-[1-(metilsulfonil)pirrolidin-2-il]fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

A una mezcla de 6-cloro-5-[4-[1-(metilsulfonil)pirrolidin-2-il]fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (75 mg, 0,19 mmol) en acetonitrilo/*t*-butanol (4,5 ml/4,5 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (3,00 ml, 28,2 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, seguido de la adición gota a gota de una solución acuosa de clorito sódico (377 mg, 5,58 mmol) y fosfato sódico (monobásico y monohidrato, 770 mg, 5,58 mmol) en agua (9 ml) mediante un embudo de adición. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mañana siguiente, se añadió gota a gota 2-metil-2-buteno (1,50 ml, 14,1 mmol) y una solución acuosa de clorito sódico (125 mg, 1,86 mmol) y fosfato sódico (monobásico y monohidrato, 257 mg, 1,86 mmol) en agua (3 ml). La reacción se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con sulfito sódico (940 mg, 7,44 mmol) en agua (3 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar los extractos orgánicos volátiles. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado (40,1 mg, rendimiento del 51,2 %). EM (EN+) 441,0 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,95 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,40 (m, 4H), 4,94-4,91 (m, 1H), 3,51-3,49 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 85

Ácido 6-cloro-5-[4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

2-(4-Bromofenil)-1-metilpirrolidina

A una suspensión de hidrogenocloruro de 2-(4-bromofenil)pirrolidina (200 mg, 0,76 mmol) en MeOH anhidro (5 ml) se añadió formaldehído (114 mg, 3,80 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en una atmósfera de N₂. Después de 2 h, se añadió NaBH(OAc)₃ (242 mg, 1,14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante una noche. Después, se añadieron más cantidades de formaldehído (2 ml) y NaBH(OAc)₃ (242 mg, 1,14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se concentró y se añadió agua (20 ml) con diclorometano (8 ml). Las fases se separaron y el agua se extrajo con diclorometano (8 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,203 g, rendimiento cuantitativo) que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,51 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 3,15-3,10 (t, 1H), 3,04-3,00 (t, 1H), 2,22-2,18 (c, 1H), 2,13-2,09 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,53-1,50 (m, 1H).

Etapa 2

6-Cloro-5-[4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

A una suspensión de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (290 mg, 1,10 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano/*N,N*-dimetilformamida = 5:1 (3 ml) se añadió sal de Vilsmer (330 mg, 3,30 mmol) en una atmósfera de

5 nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió carbonato potásico (2,0 M en agua, 2,9 ml) a la suspensión anterior, seguido de la adición de 2-(4-bromofenil)-1-metilpirrolidina (200 mg, 0,84 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano/*N,N*-dimetilformamida = 5:1 (3 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Después, la mezcla se trató con Pd(dppf)Cl₂ (125 mg, 0,165 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (20 ml), la fase acuosa se extrajo tres veces más con acetato de etilo (10 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar un producto en bruto que se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (150 mg, rendimiento del 53,2 %).

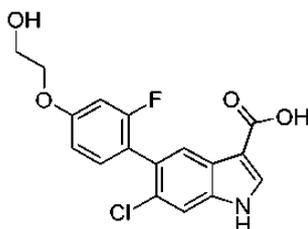
10 Etapa 3

Ácido 6-cloro-5-[4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

15 A una mezcla de 6-cloro-5-[4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (150 mg, 0,443 mmol) en acetonitrilo/*t*-butanol (9 ml/9 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (7,50 ml, 28,2 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, seguido de la adición gota a gota de una solución acuosa de clorito sódico (598 mg, 8,86 mmol) y fosfato sódico (monobásico y monohidrato, 1220 mg, 8,86 mmol) en agua (9 ml) mediante una jeringa. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con sulfito sódico (1,12 g, 8,86 mmol) en agua (3 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar los extractos orgánicos volátiles. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 5,0 %). EM (EN+) 355,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,59-7,58 (m, 5H), 4,19 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 86

Ácido 6-cloro-5-[2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



25

Etapa 1

6-Cloro-5-[2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

30 Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (100 mg, 0,38 mmol) y cloruro de *N,N*-dimetilformiminio (97 mg, 0,76 mmol) en DMF (3 ml) y dioxano (0,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió carbonato potásico (2 ml, 4 mmol, 2 N) a la mezcla. Después, se añadió 2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)etanol (96 mg, 0,38 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,03 mmol) a la reacción. La mezcla se desgasificó pasando nitrógeno a través de la solución durante 5 min y se agitó a 80 °C durante 2 h. La reacción se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (30 ml), NH₄Cl saturado (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (EP/EtOAc = del 20 % al 50 %) para dar el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 31 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,91 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,92 (t, 2H).

35

Etapa 2

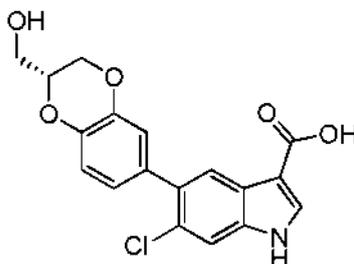
40 Ácido 6-cloro-5-[2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

45 A una solución de 6-cloro-5-[2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (40 mg, 0,12 mmol) en agua (1 ml) y *t*-butanol (1 ml) se añadió clorito sódico (210 mg, 2,30 mmol), 2-metil-2-buteno (0,5 ml) y dihidrogenofosfato sódico (350 mg, 2,30 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (14 mg, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (EN-) 348,1 (M-H)⁻. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,91 (dd, 2H), 6,86 (dd, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (t, 2H).

45

Ejemplo de referencia 87

Ácido 6-cloro-5-[(2R)-2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1H-indolo-3-carboxílico

**Etapa 1**5 **6-Cloro-5-[(2R)-2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1H-indolo-3-carbaldehído**

Una mezcla de [(2R)-6-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metanol (0,54 g, 2,05 mmol) (que puede prepararse como en Biorg. Med. Chem. 2007, 15, 4048.), 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (0,52 g, 4,06 mmol) en DMF (4 ml) y dioxano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min en una atmósfera de N₂. Se añadieron Pd(dppf)Cl₂ (100 mg, 0,137 mmol) y carbonato potásico 2 N (10 ml, 20 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 90 °C en una atmósfera de N₂. La TLC mostró que la reacción estaba completa. Se añadieron agua (50 ml) y cloruro de metileno (50 ml). La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (1 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

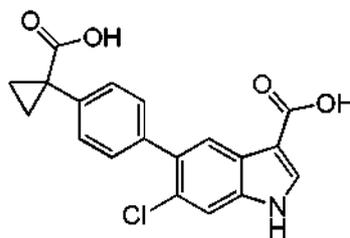
Etapa 215 **Ácido 6-cloro-5-[(2R)-2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1H-indolo-3-carboxílico**

Una mezcla de 6-cloro-5-[(2R)-2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1H-indolo-3-carbaldehído (1,0 g, 2,9 mmol), clorito sódico (5,28 g, 58,3 mmol), dihidrogenofosfato sódico (9,06 g, 58,1 mmol) en 2-metil-2-buteno (10 ml), agua (10 ml), t-butanol (10 ml) y acetonitrilo (10 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con bisulfito sódico acuoso saturado. Se añadieron agua (50 ml) y cloruro de metileno (50 ml). La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar un residuo, que se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (105 mg, rendimiento del 14,3 %).

EM (AP+) 360,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,90-6,93 (m, 3H), 4,36 (dd, 1H), 4,22-4,24 (m, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,79-3,81 (m, 2H).

25 **Ejemplo de referencia 88**

Ácido 5-[4-(1-carboxiciclopropil)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico

**Etapa 1**

Ácido 1-[4-(6-cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenil]ciclopropanocarboxílico

30 A una solución de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (152 mg, 0,577 mmol) en dioxano anhidro (5 ml) y DMF (1 ml) se añadió cloruro de *N,N*-dimetilformiminio (170 mg, 1,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se observó una solución espesa después de 20 min. Después, se añadieron carbonato potásico 2 N (400 mg, 2,90 mmol), ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (137 mg, 0,568 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (50 mg, 0,068 mmol). La reacción se desgasificó con N₂ durante 2 minutos. Después, la reacción se calentó a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla se vertió en agua (60 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase acuosa se acidificó a pH = 5 con HCl 1 N y después se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título (253 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite

de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

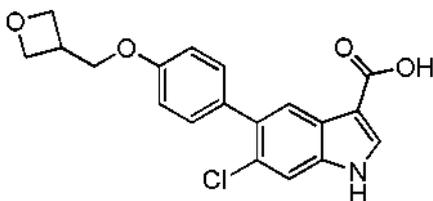
Etapa 2

Ácido 5-[4-(1-carboxiciclopropil)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico

5 Se disolvió ácido 1-[4-(6-cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenil]ciclopropanocarboxílico (253 mg, 0,577 mmol) en MeCN (6 ml) y t-butanol caliente (6 ml). Se añadió 2-metil-2-buteno (4 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se disolvieron clorito sódico (780 mg, 11,6 mmol) y dihidrogenofosfato sódico dihidrato (1800 mg, 11,54 mmol) en agua (4 ml). La solución acuosa se añadió gota a gota a la solución orgánica mediante un embudo de adición y el baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró para retirar los extractos orgánicos y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron y se concentraron y después se purificaron por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (62,4 mg, rendimiento del 30,5 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (AP+) 377,9 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (m, 4H), 1,61 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 89

15 Ácido 6-cloro-5-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

3-[(4-Bromofenoxi)metil]oxetano

20 A una solución de oxetan-3-ilmetano (1,00 g, 11,3 mmol) en DMF (10 ml) se añadió NaH (300 mg, 13,6 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió 1-bromo-4-fluorobenceno (2,30 g, 13,6 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc (30 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título (420 mg, rendimiento del 15 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2

25 6-Cloro-5-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

30 En un tubo cerrado herméticamente se añadió 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (100 mg, 0,38 mmol) y cloruro de *N,N*-dimetilformiminio (97,7 mg, 0,76 mmol) en dioxano/DMF = 5/1 (6 ml). El vial cerrado herméticamente se agitó a temperatura ambiente durante 10 min para dar una suspensión de color blanco. A la suspensión se añadió carbonato potásico 2 M (1,0 ml, 1,9 mmol), 3-[(4-bromofenoxi)metil]oxetano (92,3 mg, 0,38 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0,05 mmol). El vial cerrado herméticamente se calentó a 90 °C durante 30 min. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) mostró que la reacción estaba completa. La reacción se interrumpió con agua (20 ml), después se lavó con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se purificaron por combi-flash para dar el compuesto del título (70 mg, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,90 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 4,92 (m, 2H), 4,65 (t, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,28-4,27 (m, 2H), 3,50 (m, 1H).

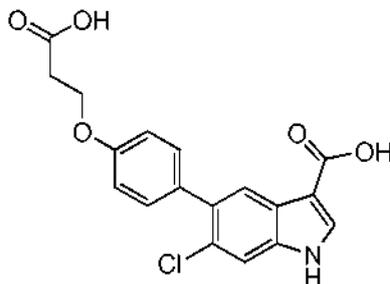
Etapa 3

Ácido 6-cloro-5-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

40 A una mezcla de 6-cloro-5-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (70 mg, 0,2 mmol) en acetonitrilo/t-butanol = 1/1 (5 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (0,5 ml). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota una solución acuosa de clorito sódico (180 mg, 2,00 mmol) y dihidrogenofosfato sódico (270 mg, 6,00 mmol) en agua (0,5 ml) mediante un embudo de adición. El baño de hielo se retiró, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se interrumpió con sulfito sódico. La mezcla se repartió entre EtOAc (20 ml x 3) y agua. Los extractos orgánicos combinados se concentraron para dar un residuo, que se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (25 mg, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (AP+) 358,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 4,74 (t, 2H), 4,46 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 3,44-3,42 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 90

Ácido 5-[4-(2-carboxietoxi)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

5 Ácido 3-[4-(6-cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenoxi]propanoico

A una solución de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (150 mg, 0,57 mmol) en dioxano (5 ml) y DMF (1 ml) se añadió cloruro de *N,N*-dimetilformiminio (155 mg, 1,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después, se añadieron carbonato potásico 2 N (314 mg, 2,28 mmol), ácido 3-(4-bromofenoxi)propanoico (139 mg, 0,57 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (21 mg, 0,028 mmol). La reacción se desgasificó con N₂ y se calentó a 90 °C durante 30 min. La reacción se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar el compuesto del título (170 mg, rendimiento del 87 %) en forma de un aceite de color pardo.

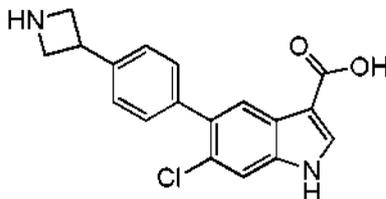
Etapa 2

Ácido 5-[4-(2-carboxietoxi)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico

15 A una solución de ácido 3-[4-(6-cloro-3-formil-1H-indol-5-il)fenil]propanoico (170 mg, 0,496 mmol) en acetonitrilo (7,7 ml), *t*-butanol (7,7 ml) y 2-metil-2-buteno (7,0 ml) se añadió una solución de clorito sódico (668 mg, 9,91 mmol) y dihidrogenofosfato sódico (1,37 g, 9,91 mmol) en agua (7,7 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se interrumpió con una solución de sulfito sódico (1,37 mg, 10,9 mmol) en agua (5,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar un producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (34 mg, rendimiento del 19 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (AP-) 358,1 (M-1). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 4,30 (t, 2H), 2,79 (t, 2H).

Ejemplo de referencia 91

25 Ácido 5-[4-(azetidín-3-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

5-[4-(Azetidín-3-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído

30 A una solución de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (80 mg, 0,30 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió sal de Vilsmeier (150 mg, mmol) y DMF (0,1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se interrumpió con K₂CO₃ 2 N (1,5 ml, 3,0 mmol). A continuación, se añadieron 3-(4-bromofenil)azetidina (64 mg, 0,30 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,030 mmol) y después se calentaron a 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (94 mg, rendimiento cuantitativo), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

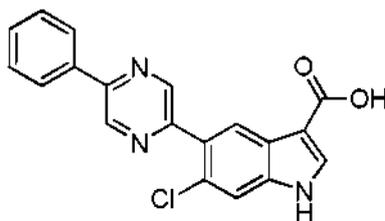
Etapa 2

Ácido 5-[4-(azetidín-3-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxílico

5 A 5-[4-(azetidín-3-il)fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (94 mg, 0,30 mmol) en 2-metil-2-buteno/t-BuOH/H₂O (v/v/v = 1/1/1,4 ml) se añadió dihidrogenofosfato sódico (364 mg, 3,04 mmol) y clorito sódico (274 mg, 3,04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se añadió sulfito sódico (383 mg, 3,04 mmol), después se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 10 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03-8,04 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,48-7,52 (m, 4H), 4,44-4,48 (m, 2H), 4,32-4,34 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 92

10 Ácido 6-cloro-5-(5-fenilpirazin-2-il)-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

6-Cloro-5-(5-fenilpirazin-2-il)-1H-indolo-3-carbaldehído

15 A una solución 0,4 M de cloruro de clorometileno dimetilamonio en DMF (7,5 ml, 3,8 mmol) se añadió 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (493 mg, 1,88 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. Se pusieron 0,50 ml de esta solución (0,15 mmol) en un vial con una solución 0,3 M de 2-cloro-5-fenilpirazina en DMF (0,50 ml, 0,15 mmol). Después, se añadió carbonato potásico 2 M (0,30 ml, 0,60 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Después, se añadió Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 0,01 mmol) y el vial se cerró y se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró mediante un Speedvac y se purificó mediante TLC preparativa para dar el compuesto del título, que se llevó hacia adelante sin purificación adicional.

20

Etapa 2

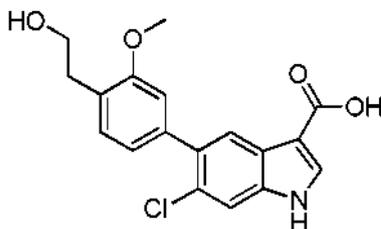
Ácido 6-cloro-5-(5-fenilpirazin-2-il)-1H-indolo-3-carboxílico

25 Se preparó una solución 2,5 M/2,65 M de clorito sódico/dihidrogenofosfato sódico en agua y se añadió 1,0 ml (clorito sódico 2,5 mmol y dihidrogenofosfato sódico 2,6 mmol) a un vial que contenía 6-cloro-5-(5-fenilpirazin-2-il)-1H-indolo-3-carbaldehído, 1,0 ml de THF, 0,5 ml de t-butanol, 0,5 ml de 2-metil-2-buteno, y se cerró herméticamente y después se calentó a 30 °C durante 3 horas. Después, se añadió sulfito sódico (315 mg, 2,50 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. Después, se añadió acetato de etilo al extracto (3 x 1 ml). La fase orgánica se separó y los disolventes se retiraron mediante Speedvac. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título. EM (AP-) 348 (M-H)⁻. TR = 2,093; Columna Xbridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 μm, Temperatura 50 °C; Fase móvil A = NH₄OH al 0,05 % en agua. Fase móvil B = acetonitrilo al 100 %. Gradiente: Inicial B al 5 %; Tiempo 0,00 min, B al 5 %; Tiempo 0,50 min, B al 5 %; Tiempo 3,40 min, B al 100 %; Tiempo 4,20 min, B al 100 %; Tiempo 4,21 min, B al 5 %; Tiempo 4,70 min, B al 5 %; Caudal, 0,8 ml/min. Volumen de inyección 2 μl. Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD; Modo de ionización API-EN; Polaridad negativa.

30

Ejemplo de referencia 93

35 Ácido 6-cloro-5-[4-(2-hidroxietil)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

6-Cloro-5-[4-(2-hidroxietil)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

A una solución 0,4 M de cloruro de clorometileno dimetilamonio en DMF (7,5 ml, 3,8 mmol) se añadió 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indol (493 mg, 1,88 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. Se pusieron 0,50 ml de esta solución (0,15 mmol) en un vial con una solución 0,3 M de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)etanol en DMF (0,50 ml, 0,15 mmol). Después, se añadió carbonato potásico 2 M (0,30 ml, 0,60 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Después, se añadió PddppfCl₂ (9 mg, 0,01 mmol) y el vial se tapó y se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró mediante un Speedvac y se purificó mediante TLC preparativa para dar el compuesto del título, que se llevó hacia adelante sin purificación adicional.

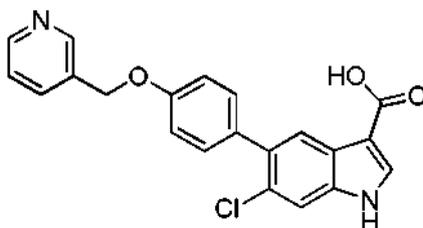
10 Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-[4-(2-hidroxietil)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Se preparó una solución de 2,5 M/2,65 M de clorito sódico/dihidrogenofosfato sódico en agua y se añadió 1,0 ml (clorito sódico 2,5 mmol y dihidrogenofosfato sódico 2,6 mmol) a un vial que contenía 6-cloro-5-[4-(2-hidroxietil)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carbaldehído, 1,0 ml de THF, 0,5 ml de t-butanol, 0,5 ml de 2-metil-2-buteno, y se cerró herméticamente y después se calentó a 30 °C durante 3 horas. Después, se añadió sulfito sódico (315 mg, 2,50 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. Después, se añadió acetato de etilo al extracto (3 x 1 ml). La fase orgánica se separó y los disolventes se retiraron mediante Speedvac. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título. EM (AP-) 344 (M-H). Tiempo de retención = 1,892; Columna Xbridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm, Temperatura 50 °C; Fase móvil A = NH₄OH al 0,05 % en agua. Fase móvil B = acetonitrilo al 100 %. Gradiente: Inicial B al 5 %; Tiempo 0,00 min, B al 5 %; Tiempo 0,50 min, B al 5 %; Tiempo 3,40 min, B al 100 %; Tiempo 4,20 min, B al 100 %; Tiempo 4,21 min, B al 5 %; Tiempo 4,70 min, B al 5 %; Caudal, 0,8 ml/min. Volumen de inyección 2 µl. Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD; Modo de ionización API-EN; Polaridad negativa.

Ejemplo de referencia 94

25 Ácido 6-cloro-5-[4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

5-Bromo-6-cloro-1H-indolo-1,3-dicarboxilato de 3-metil 1-terc-butilo

Una solución de 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (756 mg, 2,62 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (13 ml) se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (686 mg, 3,14 mmol) y DMAP (30 mg, 0,26 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido oleoso de color rosa. Este material se trituró con una mezcla de acetato de etilo y heptano (1:3), y los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Después, los sólidos se lavaron con heptano y se secaron al vacío para dar un sólido de color rosa claro (320 mg). El filtrado se concentró al vacío y el material resultante se trituró de la manera anterior para obtener un segundo lote de producto (380 mg). Los dos lotes se combinaron para dar el compuesto del título (700 mg, rendimiento del 68 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,65 (s, 9H),

Etapa 2

40 6-Cloro-5-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1,3-dicarboxilato de 3-metil 1-terc-butilo

Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-1,3-dicarboxilato de 3-metil 1-terc-butilo (300 mg, 0,78 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (255 mg, 1,16 mmol), 1,4-dioxano (4,2 ml) y fosfato potásico acuoso tribásico (4,6 ml, 0,5 M, 2,3 mmol) se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (57 mg, 0,78 mmol). La mezcla de color rosa y se cargó de nuevo con nitrógeno tres veces. La reacción cerrada herméticamente se calentó a 85 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con agua, seguido de tres lavados con acetato de etilo. Las fases del filtrado se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera y después se secaron

sobre sulfato sódico. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido oleoso, que se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con heptanos/acetato de etilo (90:10 a 40:60) para dar el compuesto del título (279 mg, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 302 (M-Boc+1)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,62 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,66 (s, 9H),

Etapa 3

6-Cloro-5-[4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-1H-indolo-1,3-dicarboxilato de 3-metil 1-terc-butilo

Una mezcla de 6-cloro-5-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1,3-dicarboxilato de 3-metil 1-terc-butilo (30 mg, 0,075 mmol), trifetilfosfina soportada por polímero (50 mg, 0,15 mmol), tetrahidrofurano anhidro (1,0 ml), piridin-3-il-metanol (0,015 ml, 0,15 mmol) y bis(2-metoxietil)-diazeno-1,2-dicarboxilato (35 mg, 0,15 mmol) se cerró herméticamente en un vial se agitó vigorosamente a 70 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de un lecho de Celite y el lecho de filtro se lavó con éter dietílico dos veces. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se repartió entre éter dietílico y agua. La fase orgánica se separó y se lavó secuencialmente con agua y después salmuera. La fase de éter se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa. EM (EN+) 493 (M+1)⁺.

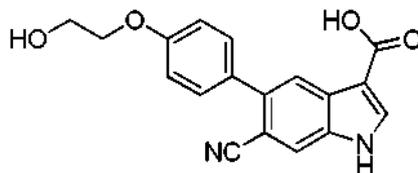
Etapa 4

Ácido 6-cloro-5-[4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Una mezcla de 6-cloro-5-[4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-1H-indolo-1,3-dicarboxilato de 3-metil 1-terc-butilo (37 mg, 0,075 mmol), metanol (0,8 ml) e hidróxido sódico acuoso 1 M (0,45 ml, 0,45 mmol) se cerró herméticamente en un vial y se calentó a 75 °C durante 17 horas, provocando que se formara una solución. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró mediante una corriente de nitrógeno y se diluyó lentamente con acetato de etilo y ácido cítrico acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se concentraron al vacío y el aceite transparente resultante se disolvió en DMSO (0,9 ml) y se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar el compuesto del título (6,4 mg, 23 % en dos etapas). EM (EN+) 379,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención: 2,28 min. Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μm. Modificador: TFA al 0,05 %. Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, PARADA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min. Flujo: 2,0 ml/min.

Ejemplo de referencia 95

Ácido 6-ciano-5-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

3-Formil-5-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1H-indolo-6-carbonitrilo

Una mezcla de 5-bromo-3-formil-1H-indolo-6-carbonitrilo (100 mg, 0,401 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (150 mg, 0,439 mmol) y acetato potásico secado al horno (177 mg, 1,80 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, después se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (29,3 mg, 0,040 mmol) y se calentó a 110 °C en un baño de aceite durante 3,5 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de un lecho de celite eluyendo con acetato de etilo (45 ml). El filtrado se evaporó al vacío para dar un sólido de color negro (160 mg) y el producto en bruto se disolvió parcialmente en tolueno (1,5 ml). Un vial para microondas se cargó con la solución madre en tolueno preparada anteriormente (0,75 ml, asumida 0,2 mmol), 2-(4-bromofenoxi)etanol (54 mg, 0,25 mmol), etanol (0,37 ml) y carbonato potásico acuoso 2 M (0,4 ml, 0,8 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, después se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (13,9 mg, 0,019 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante dos horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado (15 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (4 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar (110 mg). EM (EN-) 305,2 (M-H)⁻.

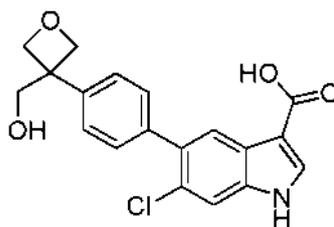
Etapa 2

Ácido 6-ciano-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

5 A una solución de 3-formil-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-1H-indolo-6-carbonitrilo en bruto (110 mg, asumido 0,2 mmol) en una mezcla de THF (1,5 ml) y terc-butanol (1,5 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (0,638 ml, 6,0 mmol), seguido de una
 10 solución de clorito sódico (169 mg, 2,0 mmol) y fosfato sódico monobásico monohidrato (284 mg, 2,06 mmol) en agua (1,1 ml) mediante una pipeta de vidrio a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 8 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (1,8 ml) y la mitad de esta solución se purificó por HPLC prep.
 de fase inversa para dar el compuesto del título (5 mg). EM (EN-) 321,1 (M-H). Tiempo de retención: 0,90 min; Waters Xbridge dC18, 5 μ m, 4,6 x 50 mm, H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, PARADA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min. (NH₄OH al 0,03 %). Flujo: 2,0 ml/min.

Ejemplo de referencia 96

Ácido 6-cloro-5-[4-[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



15

Etapa 1

Éster dietílico del ácido 2-benciloximetil-2-(4-bromo-fenil)-malónico

20 A una suspensión a temperatura ambiente de hidruro sódico (210 mg, 5,26 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (5 ml) se añadió gota a gota 4-bromofenilmalonato de dietilo (2,03 g, 6,13 mmol). Una vez que cesó el burbujeo, se añadió clorometil éter de bencilo (700 mg, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 horas, después se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua y salmuera saturada (1 x 50 ml cada uno), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2,45 g de un aceite de color amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice de 80 g, acetato de etilo al 0-20 %/heptano, 8 volúmenes de columna). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,7 g, rendimiento del 89 %). EM (EN+) 457/459 (M+H+Na)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,45-7,53 (m, 2H), 7,25-7,37 (m, 7 H), 4,57 (s, 2H), 4,21-4,28 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 1,20-1,31 (m, 6H).

25

Etapa 2

2-Benciloximetil-2-(4-bromo-fenil)-propano-1,3-diol

30 A una suspensión a 0 °C de LAH (444 mg, 11,1 mmol) en éter dietílico (10 ml) se añadió gota a gota una solución de éster dietílico del ácido 2-benciloximetil-2-(4-bromo-fenil)-malónico (1,67 g, 3,84 mmol) en éter dietílico (10 ml) mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 22 horas. La reacción se interrumpió con agua (1,5 ml), y se añadieron secuencialmente NaOH al 15 % (1,5 ml) y agua (3 ml). La suspensión de color blanco se agitó durante 30 minutos, se diluyó con acetato de etilo y se filtró para retirar las sales de aluminio. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un semisólido de color verde, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice de 40 g, acetato de etilo al 30-82 %/heptano, 10 volúmenes de columna). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (482 mg, rendimiento del 36 %). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,45 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 7,22-7,33 (m, 5 H), 4,51 (s, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,82 (s, 2H),

35

Etapa 3

3-Benciloximetil-3-(4-bromo-fenil)-oxetano

45 A una solución de 2-benciloximetil-2-(4-bromo-fenil)-propano-1,3-diol (475 mg, 1,35 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se añadió *n*BuLi (0,54 ml, 2,5 M en hexanos, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C, momento en el que se añadió una solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (258 mg, 1,35 mmol) en THF (5 ml) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C y se añadió *n*BuLi (0,54 ml, 2,5 M en hexanos, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter etílico (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con

45

éter etílico (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 477 mg de un aceite turbio de color beis. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice de 12 g, acetato de etilo al 0-50 %/heptano, 26 volúmenes de columna). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (258 mg, rendimiento del 57 %).

Etapa 4

5-[4-(3-Benciloximetil-oxetan-3-il)-fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (241 mg, 0,75 mmol), 3-benciloximetil-3-(4-bromo-fenil)-oxetano (250 mg, 0,75 mmol), carbonato potásico acuoso 2 M (1,51 ml, 3 mmol), tolueno (9 ml) y etanol (3 ml) se roció con N₂ durante 10 minutos, después se trató con aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (29 mg, 0,035 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 grados y se agitó. Después de 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color pardo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice de 40 g, acetato de etilo al 10-60 %/heptano, 17 volúmenes de columna). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (215 mg, rendimiento del 62 %). EM (EN+) 462 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,04 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,43-7,57 (m, 4H), 7,23-7,34 (m, 5 H), 4,90-5,01 (m, 4H), 4,58 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 2H),

Etapa 5

6-Cloro-5-[4-(3-hidroximetil-oxetan-3-il)-fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

A una suspensión a 0 °C de 5-[4-(3-Benciloximetil-oxetan-3-il)-fenil]-6-cloro-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,433 mmol) en DCM (5 ml) se añadió tricloruro de boro (1,73 ml, 1,0 M en DCM, 1,73 mmol) mediante una jeringa y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante cinco horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar una película de color naranja, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice de 12 g, acetato de etilo al 20-100 %/heptano, 38 volúmenes de columna). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (40 mg, rendimiento del 25 %). EM (EN+) 372 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,00-8,04 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,44-7,55 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,95-4,07 (m, 4H), 3,88 (s, 3H).

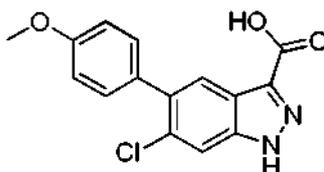
Etapa 6

Ácido 6-cloro-5-[4-(3-hidroximetil-oxetan-3-il)-fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Se disolvió 6-cloro-5-[4-(3-hidroximetil-oxetan-3-il)-fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (40 mg, 0,11 mmol) en metanol (3 ml) e hidróxido sódico acuoso 1 N (1 ml, 1 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con cloruro de amonio saturado (0,5 ml) y se concentró al vacío para proporcionar 39 mg de un sólido incoloro, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (5 mg, rendimiento del 12 %). EM (EN-) 356,1183 (M-H)⁻. Tiempo de retención = 1,10 min; Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5µm; Modificador: TFA al 0,05 %; Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, PARADA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min; Flujo: 2,0 ml/min.

Ejemplo de referencia 97

Ácido 6-cloro-5-(4-metoxifenil)-1H-indazol-3-carboxílico

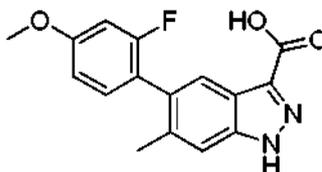


A una solución de ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (2,0 g, 7,3 mmol), ácido 4-metoxifenilborónico (1,13 g, 7,40 mmol) en EtOH (50 ml) y tolueno (50 ml) se añadió una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (21,8 ml, 43,6 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 5 minutos, se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (296 mg, 0,36 mmol) y se desgasificó con N₂ durante 5 minutos más. La mezcla de reacción se cerró herméticamente en un tubo a presión y se calentó a 130 °C durante 3 horas. Según avanzó la reacción, la suspensión se volvió transparente y cambió a naranja y después pardo oscuro. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua (150 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 2 y se extrajo con EtOAc. Se

añadió resina Silicicle-tiol a la fase orgánica y la suspensión se agitó durante 10 minutos. La suspensión se filtró y se añadió carbón activado al filtrado. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos más y se filtró. La solución de color amarillo claro resultante se concentró al vacío y el residuo se trituró con CH_2Cl_2 y MeCN. El sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título (280 mg, rendimiento del 13 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. El filtrado se concentró, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró para dar otro lote del producto deseado (80 mg). EM (EN⁺) 303,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,98 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H),

Ejemplo de referencia 98

Ácido 5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-6-metil-1H-indazol-3-carboxílico



10

Etapa 1

5-Bromo-6-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol

A una solución de 5-bromo-6-metil-indazol (500 mg, 2,37 mmol) en THF (6 ml) se añadió dicitclohexilmetilamina (0,63 ml, 3,0 mmol), seguido de cloruro de SEM (0,50 ml, 2,8 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió EtOAc (20 ml), seguido de NaOH acuoso 0,5 N (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron consecutivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-33 %/heptano) para proporcionar el compuesto del título (639 mg, rendimiento del 79 %). EM (EN⁺) 343,1(M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,62 (t, J = 8,10 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 0,95 (t, J = 8,30 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H),

15

20

Etapa 2

5-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-6-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol

Una mezcla de 5-bromo-6-metil-2-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-2H-indazol (600 mg, 1,75 mmol), ácido 2-fluoro-4-metoxifenilborónico (320 mg, 1,88 mmol) y una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (1,8 ml, 3,6 mmol) en 1,4-dioxano (7,2 ml) se purgó tres veces con N_2 , se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (66,0 mg, 0,090 mmol) y se sometió a irradiación de microondas a 90 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se enjuagó con EtOAc y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-33 %/heptano) para proporcionar el compuesto del título (657 mg, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN⁺) 387,3(M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,19 (t, J = 8,54 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,42, 2,56 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 11,47, 2,44 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,64-3,70 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 0,93-1,00 (m, 2H), 0,00 (s, 9H),

25

30

Etapa 3

5-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-6-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-3-carboxilato de etilo

A una solución de 5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-6-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol (650 mg, 1,68 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,74 ml, 1,85 mmol) mediante una jeringa. La reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos, se calentó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se enfrió de nuevo a -78 °C. Se añadió una solución de cianocarbonato de etilo (188 mg, 1,90 mmol) en THF (1 ml) mediante una jeringa. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de NH_4Cl y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-20 %/heptano) para proporcionar el compuesto del título (448 mg, rendimiento del 58 %). EM(EN⁺) 459,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,54 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,42, 2,32 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 11,34, 2,32 Hz, 1H), 6,20 (s, 2H), 4,49 (c, J = 7,07 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,66-3,72 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 0,93-1,00 (m, 2H), 0,00 (s, 9H),

35

40

45

Etapa 4

5-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-6-metil-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

A una solución de éster etílico del ácido 5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-6-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-3-carboxílico (440 mg, 0,96 mmol) en EtOH (6 ml) se añadió una solución 3 N de HCl (1,5 ml, 4,5 mmol). La mezcla de

reacción se calentó a 90 °C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (292 mg, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color ámbar. EM (EN⁺) 329,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,54 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,54, 1,95 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 11,47 Hz, 1H), 4,52 (c, J = 7,16 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,47 (t, J = 7,07 Hz, 3H).

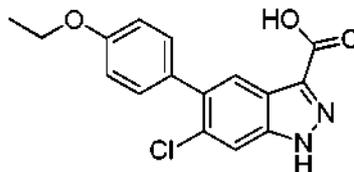
Etapa 5

Ácido 5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-6-metil-1H-indazol-3-carboxílico

A una solución de éster etílico del ácido 5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-6-metil-1H-indazol-3-carboxílico (292 mg, 0,89 mmol) en THF (4 ml) se añadió una solución de LiOH (298,0 mg, 12,25 mmol) en agua (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 9 horas y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas más. Se añadió una solución 1 N de HCl para acidificar la solución a pH 2. Se formó un sólido de color blanco, que se recogió con filtración y se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 4 horas para dar el compuesto del título (240 mg, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido. EM(EN⁺) 301,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,70, 8,70 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,42, 2,56 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 11,59, 2,56 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 99

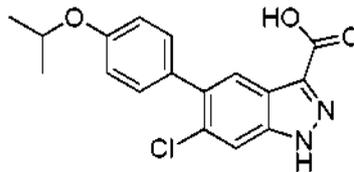
Ácido 6-cloro-5-(4-etoxifenil)-1H-indazol-3-carboxílico



Una mezcla de ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (100 mg, 0,36 mmol), ácido 4-etoxifenilborónico (63,2 mg, 0,38 mmol) y una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (1,10 ml, 2,18 mmol) en tolueno (1,6 ml) y EtOH (2,4 ml) se desgasificó con N₂ y se trató con aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (29,4 mg, 0,036 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se cerró herméticamente en un tubo a presión y se calentó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se acidificó a pH 5 y se concentró al vacío. El sólido resultante se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100, 5 μm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); H₂O al 80,0 %/MeCN al 20,0 % lineal a H₂O al 40,0 %/MeCN al 60,0 % en 10,5 min, H₂O al 40,0 %/MeCN al 60,0 % lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % en 0,5 min; PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % de 11,0 a 12,0 min. Flujo: 25 ml/min) para dar el compuesto del título (5,3 mg, rendimiento del 5 %). EM (EN⁺) 317,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,91 minutos (Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 100

Ácido 6-cloro-5-(4-isopropoxifenil)-1H-indazol-3-carboxílico

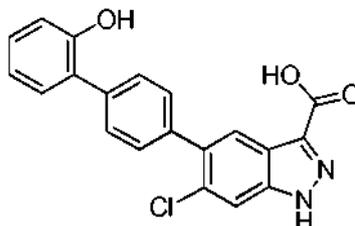


Una mezcla de ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (100 mg, 0,36 mmol), ácido 4-isopropoxifenilborónico (68,6 mg, 0,38 mmol) y una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (1,1 ml, 2,2 mmol) en tolueno (1,6 ml) y EtOH (2,4 ml) se desgasificó con N₂ y se trató con aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (29,4 mg, 0,036 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se cerró herméticamente en un tubo a presión y se calentó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se acidificó a pH 5 y se concentró al vacío. El sólido resultante se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 μm; Fase móvil A: NH₄OH al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: NH₄OH al 0,03 % en MeCN (v/v); H₂O al 95,0 %/MeCN al 5,0 % lineal a H₂O al 50,0 %/MeCN al 50,0 % en 10,5 min, H₂O al 50,0 %/MeCN al 50,0 % lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % en 0,5 min; PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % de 11,0 a 12,0 min. Flujo: 25 ml/min) para dar el compuesto del título (13,0 mg, rendimiento del 11 %). EM (EN⁺) 331,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 3,05 minutos (Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a

5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 101

Ácido 6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



5 Etapa 1

4'-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol

Una mezcla de 2,2-dimetilpropano-1,3-diol (4,0 g, 38 mmol) y 4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bifenil-2-ol (1,0 g, 3,4 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se sometió a irradiación de microondas a 210 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre agua (50 ml) y 1:1 de EtOAc/heptano (25 ml:25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,95 g, rendimiento del 99 %). CG/EM, M = 282 a 5,31 min. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (d, J = 7,81 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,81 Hz, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,03-6,98 (m, 2H), 3,82 (s, 4H), 1,08-1,04 (m, 6H).

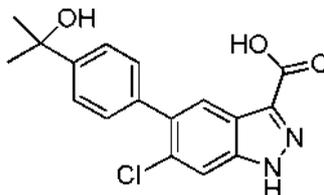
Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico

Una mezcla de ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (900 mg, 3,27 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (360 mg, 0,49 mmol) se purgó con N₂. A esta mezcla se añadió 4'-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol (922 mg, 3,27 mmol) en tolueno (5,0 ml) y EtOH (15,0 ml), seguido de una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (6,0 ml, 12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 48 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en ácido cítrico acuoso 1 N (15 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna C-18, MeCN al 10-40 %/agua) para dar el compuesto del título (258 mg, rendimiento del 22 %) en forma de un sólido. EM (EN⁺) 365,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,19 (dt, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H).

25 Ejemplo de referencia 102

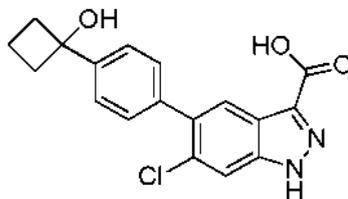
Ácido 6-cloro-5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxílico



A una mezcla de ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (100 mg, 0,36 mmol) y 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-propan-2-ol (114 mg, 0,44 mmol) en tolueno (1,5 ml) y EtOH (1,5 ml) se añadió una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (0,7 ml, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 10 minutos, se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (15,0 mg, 0,018 mmol), y se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con NaOH 1 N (1 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos, se acidificó con HCl 1 N a pH 5 y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna Biotage C18, MeCN al 0-40 %/agua) para dar el compuesto del título (42 mg, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido. EM (EN⁻) 329,1 (M-H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 1,57 (s, 6H),

Ejemplo de referencia 103

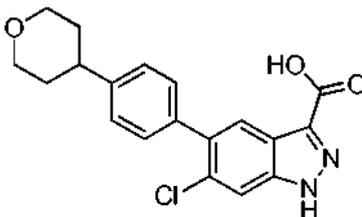
Ácido 6-cloro-5-(4-(1-hidroxiciclobutil)fenil)-1H-indazol-3-carboxílico



5 Una mezcla de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (800 mg, 2,34 mmol), 1-(4-bromofenil)ciclobutanol (500 mg, 2,20 mmol), acetato potásico (1,0 g, 10 mmol) y aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (136 mg, 0,17 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se desgasificó con N₂ durante 5 minutos y se sometió a irradiación de microondas a 115 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de una almohadilla de algodón y se concentró al vacío. El sólido oscuro resultante se disolvió en 1:1 de tolueno/EtOH (10 ml) y a esta solución se añadió ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (551 mg, 2,00 mmol), seguido de una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (4,0 ml, 8,0 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂, se trató con aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (98,0 mg, 0,12 mmol) en una atmósfera de N₂ y se calentó en un tubo a presión cerrado herméticamente a 110 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y una solución 2 N de ácido cítrico (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna Biotage C18, MeCN al 20-60 %/agua) para dar el compuesto del título (78 mg, rendimiento del 10 %) en forma de un sólido. EM (EN-) 341,5 (M-H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,05 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,05 Hz, 2H), 5,55 (s, 1H), 2,39-2,46 (m, 2H), 2,23-2,35 (m, 2H), 1,89-2,01 (m, 1H), 1,64-1,76 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 104

Ácido 6-cloro-5-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxílico

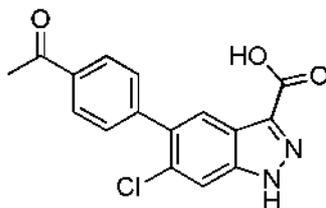


25 Una mezcla de 4-(4-bromofenil)tetrahidrofurano (300 mg, 1,24 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (309 mg, 1,37 mmol), acetato potásico (582 mg, 5,93 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (45,4 mg, 0,062 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se cerró herméticamente en un tubo a presión y se agitó a 110 °C durante 12 horas. La suspensión resultante se enfrió, se filtró a través de Celite®, se enjuagó con EtOAc y se concentró al vacío. Al residuo se añadió ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (410 mg, 1,49 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (51 mg, 0,062 mmol), una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (2,5 ml, 5,0 mmol), EtOH (5 ml) y tolueno (5 ml). La mezcla de reacción se cerró herméticamente en un tubo a presión, se desgasificó con N₂ durante 10 minutos y se agitó a 110 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con NaOH 1 N (1 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos, se acidificó con HCl 1 N a pH 5 y se extrajo con EtOAc tres veces. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna Biotage C18, MeCN al 0-40 %/agua) para dar un sólido (62,0 mg). El sólido se suspendió en MeCN (2 ml) y agua (0,2 ml), se calentó a 100 °C y se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante 12 horas. El precipitado resultante se filtró y se lavó con MeCN para proporcionar el compuesto del título (37 mg, rendimiento del 8 %) en forma de un sólido cristalino. EM(EN+) 357,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 3,98 (dd, J = 10,98, 2,93 Hz, 2H), 3,47 (td, J = 11,22, 2,68 Hz, 2H), 2,85 (ddd, J = 16,34, 11,47, 5,12 Hz, 1H), 1,67-1,80 (m, 4H).

40

Ejemplo de referencia 105

Ácido 5-(4-acetilfenil)-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico

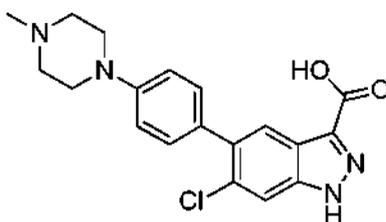


5 A una mezcla de ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (200 mg, 0,73 mmol) y ácido 4-acetilfenilborónico (131 mg, 0,80 mmol) en tolueno (2 ml) y EtOH (1 ml) se añadió una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (1,45 ml, 2,90 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con N₂ durante 10 minutos, se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (29 mg, 0,036 mmol) y se calentó a reflujo durante 16 horas. la reacción enfriada se interrumpió con NH₄Cl saturado y la mezcla se filtró. El filtrado se acidificó con HCl 1 N a pH 5 y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto resultante

10 se purificó por cromatografía de fase inversa (columna Biotage C18, MeCN al 0-40 %/agua) para dar el compuesto del título (82 mg, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido. EM (EN+) 315,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,39 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H),

Ejemplo de referencia 106

Ácido 6-cloro-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxílico



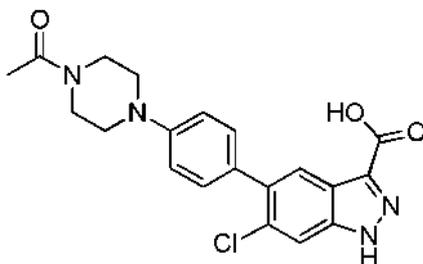
15 A ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (75,0 mg, 0,27 mmol) en un vial para microondas de 5 ml se añadieron secuencialmente 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-piperazina (82,2 mg, 0,27 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (22,0 mg, 0,027 mmol), 1,4-dioxano (2 ml) y una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (0,4 ml, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón y se sometió a irradiación de microondas a 110 °C durante 50 minutos. La mezcla de reacción enfriada se acidificó a pH 5 con HCl 1 N y se diluyó con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (6 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El sólido resultante se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100, 5 μm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: PARADA a H₂O al 90,0 %/MeCN al 10,0 % durante 1,0 min. H₂O al 90,0 %/MeCN al 10,0 % lineal a H₂O al 60,0 %/MeCN al 40,0 % en 6,75 min, lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % a 7,0 min. PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % de 7,0 a 8,0 min. Flujo: 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título (4,3 mg, rendimiento del 4 %). EM (EN+) 371,0 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 1,83 minutos (Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

20

25

Ejemplo de referencia 107

Ácido 5-(4-(4-Acetilpiperazin-1-il)fenil)-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico

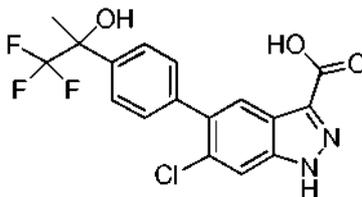


35 A ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (75,0 mg, 0,27 mmol) en un vial para microondas de 5 ml se añadieron secuencialmente 1-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]piperazin-1-il}jetanona (89,8 mg, 0,27 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (22,0 mg, 0,027 mmol), 1,4-dioxano (2 ml) y una

solución acuosa 2 N de carbonato potásico (0,4 ml, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón y se sometió a irradiación de microondas a 110 °C durante 50 minutos. La mezcla de reacción enfriada se acidificó a pH 5 con HCl 1 N y se diluyó con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (6 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El sólido resultante se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: PARADA a H₂O al 80,0 %/MeCN al 20,0 % durante 1,0 min. H₂O al 80,0 %/MeCN al 20,0 % lineal a H₂O al 60,0 %/MeCN al 40,0 % en 6,75min, lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % a 7,0 min. PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % de 7,0 a 8,0 min. Flujo: 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título (7,6 mg, rendimiento del 7 %). EM (EN⁺) 399,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,25 minutos (Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0min, para da a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 108

Ácido 6-cloro-5-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxílico



15 Etapa 1

2-(4-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

Una mezcla de 2-(4-bromofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (300 mg, 1,12 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (420 mg, 1,23 mmol), acetato potásico (500 mg, 5,10 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (90 mg, 0,11 mmol) se purgó con N₂, se suspendió en 1,4-dioxano desgasificado (2,0 ml) y se sometió a irradiación de microondas a 110 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El aceite de color negro resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-67 %/heptano) para proporcionar el compuesto del título (249 mg, rendimiento del 74 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CG/EM, M = 302 a 3,58 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, J = 8,39 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 3,76 (s, 4H), 1,77 (s, 3H), 1,01 (s, 6H).

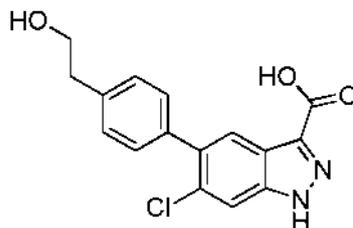
25 Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxílico

Una mezcla de ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (30,0 mg, 0,11 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (7,3 mg, 0,010 mmol) se purgó con N₂. A esta mezcla se añadió 2-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-fenil]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (35,0 mg, 0,12 mmol) en tolueno (1,0 ml) y EtOH (0,5 ml), seguido de una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (0,22 ml, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El sólido resultante se repartió entre agua y EtOAc, y se acidificó a pH 5 con ácido cítrico acuoso 1 N. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); PARADA a H₂O al 100,0 %/MeCN al 0,0 % durante 1,0 min. H₂O al 100,0 %/MeCN al 0,0 % lineal a H₂O al 5,0 %/MeCN al 95,0 % en 6,75 min, lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % a 7,0 min. PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % de 7,0 a 8,0 min. Flujo: 30 ml/min) para dar el compuesto del título (6,5 mg, rendimiento del 15 %). EM (EN⁺) 384,9 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,62 minutos (Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 109

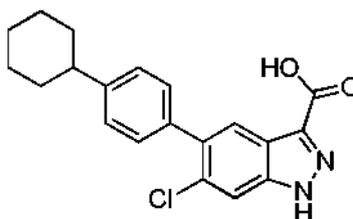
Ácido 6-cloro-5-(4-(2-hidroxiethyl)fenil)-1H-indazol-3-carboxílico



5 A una solución de ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (75 mg, 0,27 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanol (75 mg, 0,30 mmol) en EtOH (0,5 ml) y tolueno (0,5 ml) se añadió una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (0,5 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 5 minutos, se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (11,4 mg, 0,014 mmol) y se desgasificó con N₂ durante 5 minutos más. La suspensión se cerró herméticamente en un tubo a presión y se calentó a 130 °C durante 1 hora. Según avanzó la reacción, la suspensión se volvió transparente, se volvió de color naranja y después de color pardo oscuro. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y agua (5 ml), y se filtró a través de un filtro de jeringa. La fase acuosa se acidificó a pH 5 con una solución 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido fórmico al 0,05 % en MeCN (v/v); PARADA a H₂O al 80,0 %/MeCN al 20,0 % durante 1,0 min. H₂O al 80,0 %/MeCN al 20,0 % lineal a H₂O al 60,0 %/MeCN al 40,0 % en 6,75 min, lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % a 7,0 min. PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % de 7,0 a 8,0 min. Flujo: 30 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (11,5 mg, rendimiento del 13 %). EM (EN+) 317,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,27 minutos (Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 110

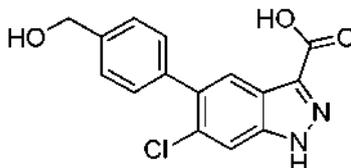
Ácido 6-cloro-5-(4-ciclohexilfenil)-1H-indazol-3-carboxílico



25 Una mezcla de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (75,0 mg, 0,22 mmol), acetato potásico secado al horno (94,1 mg, 0,95 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (19,0 mg, 0,023 mmol) y 1-bromo-4-ciclohexilbenceno (49,5 mg, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se desgasificó con N₂ durante 10 minutos y se sometió a irradiación de microondas a 115 °C durante una hora. La mezcla de reacción de color negro se enfrió, se filtró a través de algodón y se concentró al vacío para dar un sólido oscuro. Al sólido oscuro se añadió ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (55,6 mg, 0,20 mmol), una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (0,40 ml, 0,81 mmol) y aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (16,3 mg, 0,020 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con tolueno desgasificado (1 ml) y EtOH (1 ml) y se calentó a 110 °C durante 18 horas en un recipiente de reacción cerrado herméticamente. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y se repartió entre ácido cítrico 2 N (15 ml) y EtOAc (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar un aceite oscuro, que se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: NH₄OH al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: NH₄OH al 0,03 % en MeCN (v/v); H₂O al 80,0 %/MeCN al 20,0 % lineal a H₂O al 40 %/MeCN al 60 % en 8,5 min, H₂O al 40 %/MeCN al 60 % lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % en 0,5 min, PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % a 10,0 min. Flujo: 25 ml/min) para dar el compuesto del título (6,2 mg, rendimiento del 9 %). EM (EN+) 355,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 3,65 minutos (Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 111

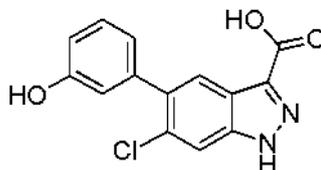
Ácido 6-cloro-5-(4-(hidroximetil)fenil)-1H-indazol-3-carboxílico



5 Una mezcla de ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (200,0 mg, 0,73 mmol), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (90,0 mg, 0,59 mmol), carbonato potásico acuoso 2 N (1,1 ml, 2,2 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (60,0 mg, 0,073 mmol) en tolueno (1,5 ml) y EtOH (2,3 ml) se desgasificó con N₂ durante 3 minutos y se calentó a 110 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se acidificó a pH 5 y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Synergi C18, 150 x 30 mm, 4 μm; MeCN al 28 % en agua (TFA al 0,225 %) a MeCN al 28 % en agua (TFA al 0,225 %) durante 12 min; Caudal: 30 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (27 mg, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 302,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,45 (m, 4H), 4,69 (s, 2H),

Ejemplo de referencia 112

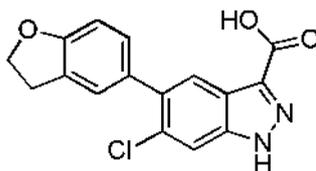
Ácido 6-cloro-5-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-3-carboxílico



15 Una mezcla de ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (100 mg, 0,36 mmol), ácido 3-hidroxifenilborónico (51,0 mg, 0,36 mmol), carbonato potásico (301 mg, 2,18 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (30,0 mg, 0,036 mmol) en tolueno (1,5 ml) y agua (1,1 ml) se desgasificó con N₂ durante 3 minutos y se calentó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo de color pardo se acidificó a pH 4 con HCl 1 N y se extrajo con n-butanol (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Synergi C18, 150 x 30 mm, 4 μm; MeCN al 25 % en agua (TFA al 0,225 %) a MeCN al 45 % en agua (TFA al 0,225 %) para proporcionar el compuesto del título (4 mg, rendimiento del 4 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 289,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,28 (t, J = 8,20 Hz, 1H), 6,82 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 113

Ácido 6-cloro-5-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1H-indazol-3-carboxílico

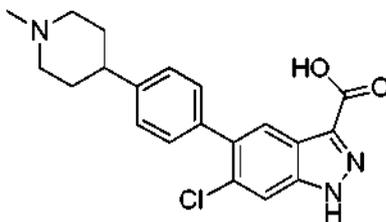


30 A una solución de ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (100 mg, 0,36 mmol), ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-borónico (65,0 mg, 0,39 mmol) en EtOH (0,5 ml) y tolueno (0,5 ml) se añadió una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (0,5 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 5 minutos, se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (14,7 mg, 0,018 mmol) y se desgasificó con N₂ durante 5 minutos más. La suspensión se cerró herméticamente en un tubo a presión y se calentó a 130 °C durante 1 hora. Según avanzó la reacción, la suspensión se volvió transparente, se volvió de color naranja y después de color pardo oscuro. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y agua (5 ml), y se filtró a través de un filtro de jeringa. La fase acuosa se acidificó a pH 5 con una solución 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 μm; Fase móvil A: NH₄OH al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: NH₄OH al 0,03 % en MeCN (v/v); H₂O al 95,0 %/MeCN al 5,0 % lineal a H₂O al 50,0 %/MeCN al 50,0 % en 8,5 min, H₂O al 50,0 %/MeCN al 50,0 % lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % en 0,5 min; PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % de 9,0 a 10,0 min. Flujo: 25 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (24,8 mg, rendimiento del 22 %). EM (EN+) 315,1 (M+H)⁺.

Tiempo de retención = 2,68 minutos (Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 114

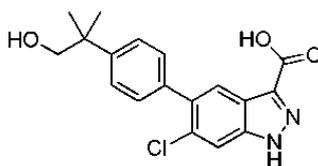
5 Ácido 6-cloro-5-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxílico



Una mezcla de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (92,0 mg, 0,27 mmol), acetato potásico secado al horno (116 mg, 1,18 mmol), aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (22 mg, 0,027 mmol) y 4-(4-bromofenil)-1-metilpiperidina (65 mg, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (2,6 ml) se desgasificó con N₂ durante 10 minutos, se cerró herméticamente en un tubo a presión y se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de algodón y se concentró al vacío para dar un sólido oscuro. Al sólido oscuro se añadió ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (59,8 mg, 0,22 mmol), solución acuosa 2 N de carbonato potásico (0,4 ml, 0,87 mmol) y aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (18 mg, 0,022 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con tolueno desgasificado (0,8 ml) y EtOH (0,8 ml), se cerró herméticamente en un tubo a presión y se calentó a 100 °C durante 1,5 horas, después a 75 °C durante 16 horas más. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío. El sólido de color oscuro resultante se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: NH₄OH al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: NH₄OH al 0,03 % en MeCN (v/v); H₂O al 95,0 %/MeCN al 5,0 % lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % en 8,5 min, PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % a 10,0 min. Flujo: 25 ml/min) para dar el compuesto del título (8,2 mg, rendimiento del 9 %). EM (EN+) 370,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,00 minutos (Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 115

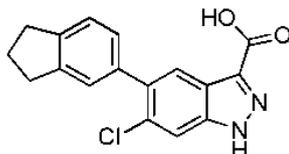
25 Ácido 6-cloro-5-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxílico



Una suspensión de 2-(4-bromofenil)-2-metilpropan-1-ol (168 mg, 0,73 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (275 mg, 0,81 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (30 mg, 0,037 mmol) y acetato potásico (216 mg, 2,20 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se cerró herméticamente en un tubo a presión y se calentó a 130 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (100 mg, 0,36 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (14,7 mg, 0,018 mmol), una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (0,5 ml, 1,0 mmol) y EtOH (2 ml). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C durante 1 hora. Se añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción, seguido de una solución 1 N de HCl para ajustar el pH a 2. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: NH₄OH al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: NH₄OH al 0,03 % en MeCN (v/v); H₂O al 90,0 %/MeCN al 10,0 % lineal a H₂O al 70,0 %/MeCN al 30,0 % en 8,5 min, H₂O al 70,0 %/MeCN al 30,0 % lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % en 0,5 min; PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % de 9,0 a 10,0 min. Flujo: 25 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (25,1 mg, rendimiento del 20 %). EM (EN+) 345,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 1,59 minutos (Columna: Waters XBridge dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: NH₄OH al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: NH₄OH al 0,03 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 116

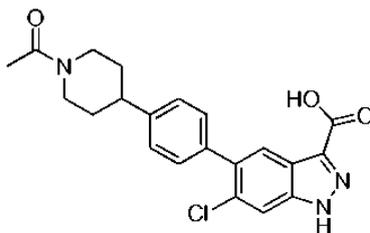
Ácido 6-cloro-5-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1H-indazol-3-carboxílico



5 Una suspensión de 5-bromoindano (100,0 mg, 0,51 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (191 mg, 0,56 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (42,0 mg, 0,025 mmol) y acetato potásico (150 mg, 1,50 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se cerró herméticamente en un tubo a presión y se calentó a 130 °C durante 1 hora. A esta mezcla se añadió ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (100 mg, 0,36 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (14,7 mg, 0,018 mmol), una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (0,5 ml, 1,0 mmol) y EtOH (2 ml). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C durante 1 hora. Se añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción, seguido de una solución 1 N de HCl para ajustar el pH a 2. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: NH₄OH al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: NH₄OH al 0,03 % en MeCN (v/v); H₂O al 80,0 %/MeCN al 20,0 % lineal a H₂O al 70,0 %/MeCN al 30,0 % en 8,5 min, H₂O al 70,0 %/MeCN al 30,0 % lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % en 0,5 min; PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % de 9,0 a 10,0 min. Flujo: 25 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (6,2 mg, rendimiento del 6 %). EM (EN+) 313,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 3,11 minutos (Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 117

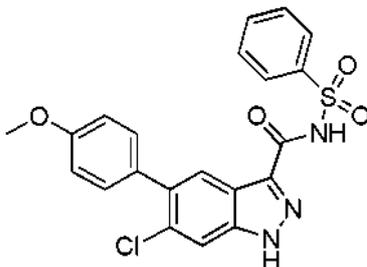
Ácido 5-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil)-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico



25 Una mezcla de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (110 mg, 0,32 mmol), acetato potásico secado al horno (139 mg, 1,41 mmol), aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (26 mg, 0,032 mmol) y 1-(4-(4-bromofenil)piperidin-1-il)etanona (86 mg, 0,30 mmol) en 1,4-dioxano (3,1 ml) se desgasificó con N₂ durante 10 minutos y se sometió a irradiación de microondas a 115 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de algodón y se concentró al vacío para dar un sólido oscuro. Al sólido oscuro se añadió ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (68,9 mg, 0,25 mmol), solución acuosa 2 N de carbonato potásico (0,5 ml, 1,0 mmol) y aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (20,4 mg, 0,025 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con tolueno desgasificado (0,8 ml) y EtOH (0,8 ml), se cerró herméticamente en un tubo a presión y se calentó a 100 °C durante 1 hora y después a 75 °C durante 16 horas más. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se repartió entre HCl 0,5 N (14 ml) y EtOAc (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El sólido de color rojizo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: NH₄OH al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: NH₄OH al 0,03 % en MeCN (v/v); H₂O al 85,0 %/MeCN al 15,0 % lineal a H₂O al 65,0 %/MeCN al 35,0 % en 10,5 min, H₂O al 65,0 %/MeCN al 35,0 % lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % en 0,5 min; PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % de 11,0 a 12,0 min. Flujo: 25 ml/min) para dar el compuesto del título (14,4 mg, rendimiento del 15 %). EM (EN+) 398,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,55 minutos (Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 118

6-Cloro-5-(4-metoxifenil)-N-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-3-carboxamida



Etapa 1

5 p-Tolil éster del ácido 6-cloro-5-(4-metoxifenil)-1H-indazol-3-carboxílico

Una mezcla de ácido 6-cloro-5-(4-metoxifenil)-1H-indazol-3-carboxílico (547 mg, 1,81 mmol) en cloruro de tionilo (10 ml) se calentó a 60 °C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se trató con p-cresol (399 mg, 3,61 mmol), seguido de trietilamina (369 mg, 3,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y se inactivó con agua (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 25-50 %/heptano) para dar el compuesto del título (192 mg, rendimiento del 27 %).
EM (EN+) 393,2 (M+1)⁺.

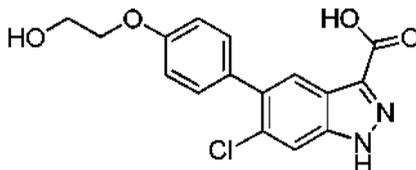
Etapa 2

6-Cloro-5-(4-metoxifenil)-N-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-3-carboxamida

15 Una mezcla de bencenosulfonamida (25,6 mg, 0,163 mmol) y terc-butóxido potásico (22,0 mg, 0,196 mmol) en THF (10 ml) se agitó durante 10 minutos y se trató con p-tolil éster del ácido 6-cloro-5-(4-metoxifenil)-1H-indazol-3-carboxílico (64 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua (5 ml) y EtOAc (5 ml), y las fases se separaron. La fase orgánica se concentró al vacío y el material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 60:40 de A:B lineal a 30:70 de A:B en 8,5 min a B al 100 % a los 9,0 min, parada a B al 100 % de 9,0 a 10,0 min. Flujo: 25 ml/min) para dar el compuesto del título (2,2 mg, rendimiento del 3 %). EM (EN+) 442,0 (M+1)⁺. Tiempo de retención = 3,29 minutos (Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 119

Ácido 6-cloro-5-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-1H-indazol-3-carboxílico

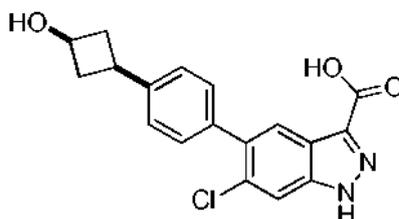


30 Una suspensión de 2-(4-bromofenoxi)etanol (100 mg, 0,46 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (173 mg, 0,50 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (38,0 mg, 0,025 mmol) y acetato potásico (135 mg, 1,38 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se cerró herméticamente en un tubo a presión y se calentó a 130 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (100 mg, 0,36 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (14,7 mg, 0,018 mmol), una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (0,5 ml, 1,0 mmol) y EtOH (2 ml). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C durante 1 hora. Se
35 añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción, seguido de una solución 1 N de HCl para ajustar el pH a 2. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido fórmico al 0,05 % en MeCN (v/v); PARADA a H₂O al 75,0 %/MeCN al 25,0 % durante 1,0 min. H₂O al 75,0 %/MeCN al 25,0 % lineal a H₂O al 45,0 %/MeCN al 55,0 % en 6,75 min, lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % a 7,0 min. PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % de 7,0 a 8,0 min. Flujo: 30 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (23,1 mg, rendimiento del 15 %). EM (EN+) 333,0 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,19 minutos (Columna: Waters Atlantis

dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 120

Ácido 6-cloro-5-(4-((1S,3S)-3-hidroxiciclobutil)fenil)-1H-indazol-3-carboxílico



5

Una suspensión de 3-(4-bromofenil)ciclobutanol (90,6 mg, 0,37 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (136 mg, 0,37 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (15,0 mg, 0,018 mmol) y acetato potásico (107 mg, 1,09 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se cerró herméticamente en un tubo a presión y se calentó a 130 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (100 mg, 0,36 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (14,7 mg, 0,018 mmol), una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (0,5 ml, 1,0 mmol) y EtOH (2 ml). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C durante 1 hora. Se añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción, seguido de una solución 1 N de HCl para ajustar el pH a 2. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); H₂O al 95,0 %/MeCN al 5,0 % lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % en 10,5 min, PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % a 12,0 min. Flujo: 25 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (17,4 mg, rendimiento del 14 %). EM (EN⁺) 343,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,45 minutos (Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

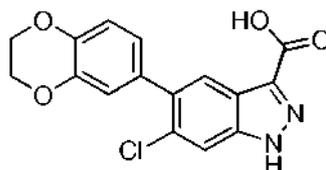
10

15

20

Ejemplo de referencia 121

Ácido 6-cloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1H-indazol-3-carboxílico



25

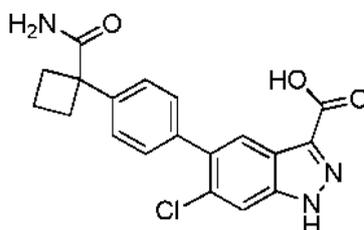
30

35

Una mezcla de ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (40,0 mg, 0,14 mmol), ácido (2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)borónico (27,4 mg, 0,152 mmol) y una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (0,2 ml, 0,4 mmol) en tolueno (0,3 ml) y EtOH (0,7 ml) se purgó con N₂ y se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 48 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: NH₄OH al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: NH₄OH al 0,03 % en MeCN (v/v); H₂O al 95,0 %/MeCN al 5,0 % lineal a H₂O al 50,0 %/MeCN al 50,0 % en 10,5 min, H₂O al 50,0 %/MeCN al 50,0 % lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % en 0,5 min; PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % de 11,0 a 12,0 min. Flujo: 25 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (4,7 mg, rendimiento del 10 %). EM(EN⁺) 331,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,62 minutos (Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 122

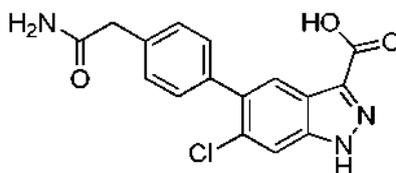
Ácido 5-(4-(1-carbamoilciclobutil)fenil)-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico



Una suspensión de amida del ácido 1-(4-bromofenil)ciclobutanocarboxílico (101 mg, 0,37 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (136 mg, 0,37 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (15,0 mg, 0,018 mmol) y acetato potásico (107 mg, 1,09 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se cerró herméticamente en un tubo a presión y se calentó a 130 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (100 mg, 0,36 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (14,7 mg, 0,018 mmol), una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (0,5 ml, 1,0 mmol) y EtOH (2 ml). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C durante 1 hora. Se añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción, seguido de una solución 1 N de HCl para ajustar el pH a 2. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); H₂O al 95,0 %/MeCN al 5,0 % lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % en 10,5 min, PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % a 12,0 min. Flujo: 25 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (4,3 mg, rendimiento del 3 %). EM (EN+) 343,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,45 minutos (Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 123

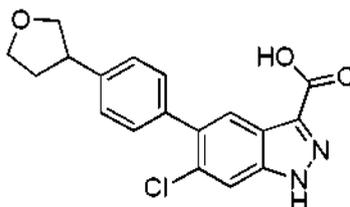
Ácido 5-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico



Una suspensión de 2-(4-bromofenil)acetamida (85,0 mg, 0,37 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (136 mg, 0,37 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (15,0 mg, 0,018 mmol) y acetato potásico (107 mg, 1,09 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se cerró herméticamente en un tubo a presión y se calentó a 130 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (100 mg, 0,36 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (14,7 mg, 0,018 mmol), una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (0,5 ml, 1 mmol) y EtOH (2 ml). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C durante 1 hora. Se añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción, seguido de una solución 1 N de HCl para ajustar el pH a 2. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); H₂O al 95,0 %/MeCN al 5,0 % lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % en 10,5 min, PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % a 12,0 min. Flujo: 25 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (3,3 mg, rendimiento del 3 %). EM (EN+) 330,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,04 minutos (Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 124

Ácido (±)-6-cloro-5-(4-(tetrahidrofurano-3-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxílico



Etapas 1

(±)-3-(4-Bromofenil)tetrahidrofurano

Una mezcla de ácido 4-bromofenilborónico (1,7 g, 8,1 mmol), yoduro de níquel (102 mg, 0,32 mmol), hexametildisilazida sódica sólida (1,6 g, 8,1 mmol) y trans-2-aminociclohexanol (49,0 mg, 0,32 mmol) se cerró herméticamente en un vial para microondas, se diluyó con i-PrOH seco (7 ml) y se evacuó/cargó de nuevo con N₂ tres veces. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, se trató con una solución de 3-yodotetrahidrofurano (800 mg, 4,04 mmol) en i-PrOH (1 ml) y se evacuó/cargó de nuevo con N₂. La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas a 80 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se vertió en HCl 0,3 N (30 ml) y se extrajo con heptano/EtOAc (2:1,3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar un sólido de color amarillo. El material en bruto se

purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-5 %/Heptano) para dar el compuesto del título (471 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (d, J = 8,39 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,39 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 4,04 (td, J = 8,39, 4,69 Hz, 1H), 3,89 (c, J = 8,00 Hz, 1H), 3,65-3,70 (m, 1H), 3,34 (quint., J = 7,66 Hz, 1H), 2,35 (dtd, J = 12,37, 7,77, 7,77, 4,68 Hz, 1H), 1,94 (dc, J = 12,37, 8,04 Hz, 1H).

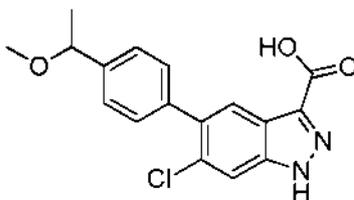
Etapa 2

Ácido (±)-6-cloro-5-(4-(tetrahidrofurano-3-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxílico

Una mezcla de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (110 mg, 0,32 mmol), acetato potásico secado al horno (140 mg, 1,42 mmol), aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (27,0 mg, 0,033 mmol) y (±)-3-(4-bromofenil)tetrahidrofurano (70,0 mg, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (3,1 ml) se desgasificó con N₂ durante 10 minutos y se sometió a irradiación de microondas a 115 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de algodón y se concentró al vacío para dar un sólido oscuro. Al sólido oscuro se añadió ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (75,0 mg, 0,270 mmol), solución acuosa 2 N de carbonato potásico (0,543 ml, 1,09 mmol) y aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (22,0 mg, 0,027 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con tolueno desgasificado (0,8 ml) y EtOH (0,8 ml) y se calentó a 100 °C durante 1,5 horas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se repartió entre HCl 0,5 N (15 ml) y EtOAc (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El sólido de color pardo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: NH₄OH al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: NH₄OH al 0,03 % en MeCN (v/v); H₂O al 95,0 %/MeCN al 5,0 % lineal a H₂O al 50,0 %/MeCN al 50,0 % en 10,5 min, H₂O al 50,0 %/MeCN al 50,0 % lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % en 0,5 min; PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % de 11,0 a 12,0 min. Flujo: 25 ml/min) para dar el compuesto del título (9,6 mg, rendimiento del 10 %). EM (EN+) 343,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,63 minutos (Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 125

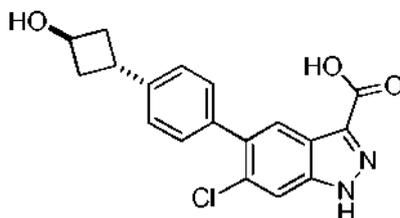
Ácido 6-cloro-5-(4-(1-metoxietil)fenil)-1H-indazol-3-carboxílico



Una mezcla de ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (40,0 mg, 0,14 mmol), ácido 4-(1-metoxietil)fenilborónico (27,4 mg, 0,152 mmol) y una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (0,2 ml, 0,4 mmol) en tolueno (0,3 ml) y EtOH (0,7 ml) se purgó con N₂ y se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 48 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); H₂O al 95,0 %/MeCN al 5,0 % lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % en 7,0 min, PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % a 8,5 min. Flujo: 25 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (4,9 mg, rendimiento del 11 %). EM (EN+) 331,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,71 minutos (Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 126

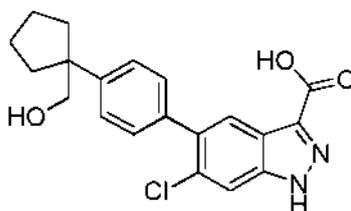
Ácido 6-cloro-5-(4-((1R,3R)-3-hidrox ciclobutil)fenil)-1H-indazol-3-carboxílico



Una suspensión de 3-(4-bromofenil)ciclobutanol (90,6 mg, 0,37 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (136 mg, 0,37 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (15,0 mg, 0,018 mmol) y acetato potásico (107 mg, 1,09 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se cerró herméticamente en un tubo a presión y se calentó a 130 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (100,0 mg, 0,36 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (14,7 mg, 0,018 mmol), una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (0,5 ml, 1,0 mmol) y EtOH (2 ml). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C durante 1 hora. Se añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción, seguido de una solución 1 N de HCl para ajustar el pH a 2. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido fórmico al 0,05 % en MeCN (v/v); PARADA a H₂O al 75,0 %/MeCN al 25,0 % durante 1,0 min. H₂O al 75,0 %/MeCN al 25,0 % lineal a H₂O al 55,0 %/MeCN al 45,0 % en 6,75 min, lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % a 7,0 min. PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % de 7,0 a 8,0 min. Flujo: 30 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (2,4 mg, rendimiento del 2 %). EM (EN+) 343,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,42 minutos (Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 127

Ácido 6-cloro-5-(4-(1-(hidroximetil)ciclopentil)fenil)-1H-indazol-3-carboxílico



20 Etapa 1

[1-(4-Bromofenil)ciclopentil]metanol

Se agitó hidruro de litio y aluminio (827 mg, 20,7 mmol) en éter etílico (15 ml) a 0 °C. Se añadió una suspensión de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopentanocarboxílico (1,86 g, 8,28 mmol) en éter etílico (30 ml) a la solución de hidruro de litio y aluminio, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente durante una noche. Después de 22 horas, la reacción se interrumpió con hidróxido sódico al 15 % hasta que la suspensión cambió de gris a blanco y se detuvo el burbujeo. La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos y se filtró a través de Celite®, el lecho de filtro se lavó con etil éter y el filtrado se concentró para proporcionar 3 g de un aceite incoloro, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (0:1 a 1:1 de acetato de etilo/heptano, 15 volúmenes de columna). Las fracciones de producto se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (700 mg, rendimiento del 74 %). CGEM 254/256 (M)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,96-2,04 (m, 2H), 1,79-1,88 (m, 2H), 1,69-1,78 (m, 4H).

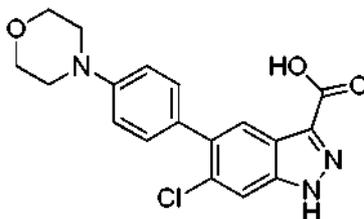
Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-(4-[1-(hidroximetil)ciclopentil]fenil)-1H-indazol-3-carboxílico

Una mezcla de [1-(4-bromofenil)ciclopentil]metanol (700 mg, 2,74 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (1030 mg, 3,02 mmol) y acetato potásico (808 mg, 8,23 mmol) se agitó en 1,4-dioxano (6 ml) y se desgasificó a alto vacío. La mezcla se trató con aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (112 mg, 0,137 mmol) y se agitó a 100 °C durante 1,5 horas. A esta mezcla se añadió ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (686 mg, 2,49 mmol), etanol (4 ml), carbonato potásico acuoso 2 N (6 ml) y aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (108 mg, 0,132 mmol) y la agitación se continuó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con agua, se ajustó a pH 2 con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 1,6 g de un aceite viscoso de color pardo, que se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Gemini C18, 150 x 21,2 mm, 5 µm; Fase móvil A: NH₄OH al 0,1 % en agua (v/v); Fase móvil B: NH₄OH al 0,1 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: H₂O al 95,0 %/MeCN al 5,0 % lineal a MeCN al 95,0 %/H₂O al 5,0 % en 11 min, Flujo: 28 ml/min, eluyendo a 9,2 min) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, rendimiento del 33 %). EM (EN+) 371,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,42 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 1,88-2,13 (m, 4H), 1,77 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 128

Ácido 6-cloro-5-(4-morfolinofenil)-1H-indazol-3-carboxílico



Etapa 1

5 6-Cloro-5-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1H-indazol

Una mezcla de 6-bromo-5-cloro-1H-indazol (72,2 mg, 0,312 mmol), ácido 4-(morfolin-4-il)fenilborónico (71 mg, 0,34 mmol), carbonato de cesio (304 mg, 0,935 mmol) y aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (35,9 mg, 0,031 mmol) se cerró herméticamente en un vial de microondas y se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano (2,5 ml) y agua (1 ml) y se purgó con nitrógeno durante cinco minutos. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se vertió en agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron usando cromatografía ultrarrápida (heptanos/acetato de etilo 0:100 a 70:30) para dar el compuesto del título (71,9 mg). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (m, 2H), 4,00-3,88 (m, 4H), 3,28 (m, 4H).

15 Etapa 2

6-Cloro-3-yodo-5-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1H-indazol

Una solución de 6-cloro-5-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1H-indazol (72 mg, 0,23 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se trató con yodo (91 mg, 0,36 mmol) e hidróxido potásico recién molido (16 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas, después se trató con más cantidad de yodo (50 mg) e hidróxido potásico (20 mg) y se calentó a 40 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con tiosulfato sódico 2 N. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando heptanos/acetato de etilo (100:0 a 0:70) para dar el compuesto del título (86,7 mg). EM (EN⁻): 438,0 (M-H)⁻.

25 Etapa 3

6-Cloro-5-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

Un frasco de agitación Parr se cargó con 6-cloro-3-yodo-5-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1H-indazol (86,6 mg, 0,197 mmol), acetato sódico (68 mg, 0,83 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (30,0 mg, 0,039 mmol) y etanol (20 ml) y se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono (0,28 MPa (40 psi)) a 70 °C durante 72 horas. La reacción se enfrió y la presión se liberó. El líquido de color naranja resultante se filtró y se lavó con etanol. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando heptanos/acetato de etilo (0:100 a 60:40) para dar el compuesto del título (72 mg). EM (EN⁻) 384,1 (M-H)⁻. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 4,48 (c, J = 7,07 Hz, 2H), 3,80-3,94 (m, 4H), 3,12-3,27 (m, 4H), 1,44 (t, J = 7,07 Hz, 3H).

35 Etapa 4

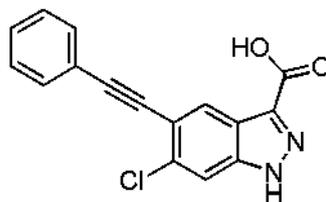
Ácido 6-cloro-5-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1H-indazol-3-carboxílico

A una solución de 6-cloro-5-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (72 mg, 0,19 mmol) en etanol (2 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 6 N (0,5 ml, 3,0 mmol). La mezcla se agitó durante tres horas a 70 °C. La mezcla de reacción enfriada se neutralizó con resina de ácido Dowex y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante una columna de fase inversa (agua/acetonitrilo, 0-40 %, 20 VC) para dar el compuesto del título (21 mg).

EM (EN⁺) 358,1 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 3,58-3,82 (m, 4H), 3,08-3,20 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 129

Ácido 6-cloro-5-(4-(feniletinil)fenil)-1H-indazol-3-carboxílico



Etapa 1

5 6-Cloro-5-(feniletinil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,17 mmol), trietilamina (0,05 ml, 0,4 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (10,7 mg, 0,009 mmol), yoduro de cobre (3,0 mg, 0,017 mmol) y fenil acetileno (20 mg, 0,20 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando heptanos/acetato de etilo (1:1 a 0:1) para dar el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN-): 309,0 (M-H)⁻

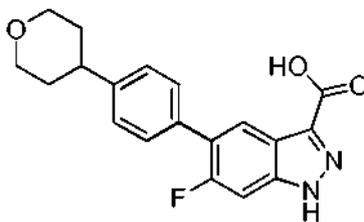
Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-(feniletinil)-1H-indazol-3-carboxílico

Una solución de 6-cloro-5-(feniletinil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (20 mg, 0,064 mmol) en metanol (1 ml) se trató con hidróxido sódico acuoso 10 N (2 gotas) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se trató con más cantidad de hidróxido sódico acuoso 10 N (2 gotas) y se calentó a 70 °C durante dos horas. La mezcla de reacción enfriada se evaporó al vacío y se trató con ácido cítrico 1 N. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se secaron y se purificaron usando HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (1 mg). EM (EN+) 374,9 (M+DM-SO)⁺. Tiempo de retención: 1,8 min; Xbridge C18, 5 µm, 4,6 x 50 mm, H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, PARADA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min. (NH₄OH al 0,03 %). Flujo: 2,0 ml/min.

Ejemplo de referencia 130

Ácido 6-fluoro-5-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxílico



25 Etapa 1

5,5-Dimetil-2-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]-1,3,2-dioxaborinano

Una suspensión de 4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-pirano (1,00 g, 4,15 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (1,70 g, 4,98 mmol), acetato potásico (1,22 g, 12,4 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (169 mg, 0,207 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y se agitó durante tres horas a 120 °C. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (100:0 a 75:25, heptanos/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (740 mg, % rendimiento). CG/EM: 274 (M)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,09 (dd, J = 3,8, 11,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 4H), 3,54 (dt, J = 2,1, 11,6 Hz, 2H), 2,71-2,78 (m, 1H), 1,91-1,74 (m, 4H), 1,03 (s, 6H),

Etapa 2

Ácido 5-bromo-6-fluoro-1H-indazol-3-carboxílico

Una mezcla de ácido 6-fluoro-1H-indazol-3-carboxílico (4,95 g, 23,8 mmol) y ácido acético (50 ml) se trató gota a gota con bromo (2,0 ml, 38 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó

durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se expuso a la atmósfera y se agitó a 95 °C durante 72 horas. Los sólidos resultantes se recogieron mientras la mezcla de reacción todavía estaba caliente y se enjuagó con éter dietílico dos veces. Los sólidos se secaron a 50 °C a presión reducida para dar el compuesto del título (2,89 g). RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

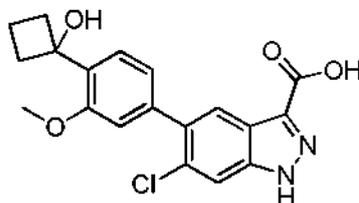
5 Etapa 3

Ácido 6-fluoro-5-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]-1H-indazol-3-carboxílico

Una mezcla de ácido 5-bromo-6-fluoro-1H-indazol-3-carboxílico (793 mg, 3,06 mmol), 5,5-dimetil-2-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]-1,3,2-dioxaborinano (839 mg, 3,06 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (175 mg, 0,214 mmol) se cerraron herméticamente en un vial y se purgaron con nitrógeno. Se añadieron etanol (4 ml), tolueno (2 ml) y carbonato potásico acuoso 2 M (3,67 ml, 7,34 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 50 minutos. La mezcla de reacción enfriada se vertió en HCl diluido y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un material en bruto, que se purificó usando cromatografía de fase inversa. El producto se cristalizó en isopropanol/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino (110 mg, rendimiento del 11 %). EM (EN-) 339,1 (M-H)⁻. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,27 (d, J = 10,25 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 10,25 Hz, 2H), 3,61 (td, J = 10,98, 3,42 Hz, 2H), 2,88 (m, 1H), 1,81-1,90 (m, 4H). P.f. = 295 °C.

Ejemplo de referencia 131

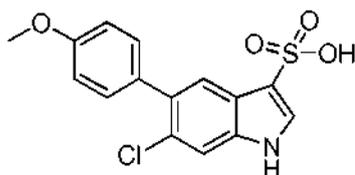
Ácido 6-cloro-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)-3-metoxifenil]-1H-indazol-3-carboxílico



Un tubo cerrado herméticamente se cargó con 1-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-metoxifenil]ciclobutanol (50 mg, 0,17 mmol), ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (47,4 mg, 0,172 mmol), tolueno (0,80 ml), THF (0,40 ml), EtOH (0,40 ml) y carbonato potásico 2 M (0,40 ml, 0,80 mmol). Después, se burbujó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (14,6 mg, 0,017 mmol) y el tubo se cerró herméticamente y se calentó a 115 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se abrió, se neutralizó con NaHSO₄ 1 M y se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el material en bruto (80 mg). Se disolvieron 40 mg en DMSO y se sometieron a cromatografía de fase inversa para proporcionar 8 mg (rendimiento del 10 %) del compuesto del título. EM (EN-) 371,2 (M-H)⁻. Tiempo de retención: 3,62 min; Waters Xbridge dC18, 5 μm, 4,6 x 50 mm, H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, PARADA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min. (NH₄OH al 0,03 %). Flujo: 2,0 ml/min.

Ejemplo de referencia 132

Ácido 6-cloro-5-(4-metoxifenil)-1H-indolo-3-sulfónico



35 Etapa 1

6-Cloro-5-(4-metoxifenil)-1H-indol

Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-1H-indol (3,20 g, 13,9 mmol), carbonato sódico (3,68 g, 34,7 mmol) y ácido 4-metoxifenilborónico (2,41 g, 15,9 mmol) en EtOH (18 ml), tolueno (18 ml) y agua (18 ml) se desgasificó con N₂ durante 15 minutos, se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,20 g, 0,99 mmol) y se calentó a 90 °C durante 23 horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió en una solución semisaturada de NH₄Cl (200 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 120 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El sólido oscuro resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5-20 %/heptano) para dar el compuesto del título (1,40 g, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 258,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (500MHz, CDCl₃) δ 8,16 (s a, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,55 (s

a, 1H), 3,88 (s, 3H).

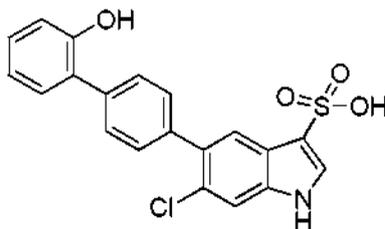
Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-(4-metoxifenil)-1H-indolo-3-sulfónico

5 Una solución de 6-cloro-5-(4-metoxifenil)-1H-indol (650 mg, 2,52 mmol) y complejo de trióxido de azufre y piridina (608 mg, 3,78 mmol) en piridina (2,52 ml) se calentó a 115 °C. Después de 17 horas, la mezcla de reacción se trató con más cantidad de complejo de trióxido de azufre y piridina (150 mg, 0,93 mmol). Después de agitar durante 8 horas más a 115 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se lavó con Et₂O (2 x 20 ml). La fase acuosa se diluyó con MeCN (40 ml) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó de nuevo con MeCN (50 ml) y se concentró para dar un semisólido de color blanquecino. El semisólido se disolvió en MeOH (15 ml), se trató con resina de intercambio iónico Amberjet 1200(H) (5 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de algodón y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía de fase inversa (columna C18, MeCN al 0-40 %/agua) para dar un aceite. Este material se disolvió en MeOH (4 ml) y se trató con metóxido sódico (91 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se evaporó a presión reducida para dar un vidrio sólido, que se purificó por cromatografía de fase inversa (columna C18, MeCN al 0-50 %/H₂O). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se suspendió en tolueno (4 ml) y se evaporó. Este procedimiento se repitió dos veces para dar un sólido de color blanco, que se secó a alto vacío a temperatura ambiente durante 16 horas, después a 80 °C durante 2 horas para dar el compuesto del título (459 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 359,8 (M+Na)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,09 (s a, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,81 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,05 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H). P.f. = 240 °C (desc.)

Ejemplo de referencia 133

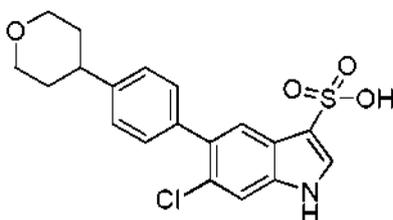
Ácido 6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indolo-3-sulfónico



25 Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-1H-indol (300 mg, 1,30 mmol) y complejo de trióxido de azufre y piridina (622 mg, 3,91 mmol) en piridina (2 ml) se cerró herméticamente en un tubo a presión y se calentó a 100 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-sulfónico en forma de una sal de piridinio, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Una mezcla de ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-sulfónico (100 mg, 0,32 mmol), 4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-2-ol (114 mg, 0,39 mmol), una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (0,64 ml, 1,29 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (13,0 mg, 0,016 mmol) en EtOH (5 ml) se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se lavó con EtOAc (2 x 10 ml). La fase acuosa se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100, 5 μm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); PARADA a H₂O al 100,0 %/MeCN al 0,0 % durante 1,0 min. H₂O al 100,0 %/MeCN al 0,0 % lineal a H₂O al 5,0 %/MeCN al 95,0 % en 6,75 min, lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % a 7,0 min. PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % de 7,0 a 8,0 min. Flujo: 30 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (2,3 mg, 2 %). EM (EN-) 398,0 (M-H)⁺. Tiempo de retención = 2,28 minutos (Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50, 5 μm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 134

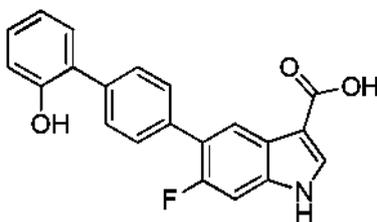
Ácido 6-cloro-5-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)-1H-indolo-3-sulfónico



Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-1H-indol (300 mg, 1,30 mmol) y complejo de trióxido de azufre y piridina (622 mg, 3,91 mmol) en piridina (2 ml) se cerró herméticamente en un tubo a presión y se calentó a 100 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-sulfónico en forma de una sal de piridinio, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Una mezcla de 4-(4-bromofenil)tetrahidropirano (77,0 mg, 0,32 mmol), 5,5',5'',5'''-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (121 mg, 0,35 mmol), acetato potásico (95,0 mg, 0,97 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (13,0 mg, 0,016 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió el ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-sulfónico recién preparado anteriormente (100 mg, 0,32 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (13,0 mg, 0,016 mmol), una solución acuosa 2 N de carbonato potásico (0,65 ml, 1,30 mmol) y EtOH (5 ml). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se acidificó a pH 2 y se lavó con EtOAc (10 ml). La fase acuosa se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); PARADA a H₂O al 100,0 %/MeCN al 0,0 % durante 1,0 min. H₂O al 100,0 %/MeCN al 0,0 % lineal a H₂O al 5,0 %/MeCN al 95,0 % en 6,75 min, lineal a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % a 7,0 min. PARADA a H₂O al 0 %/MeCN al 100 % de 7,0 a 8,0 min. Flujo: 30 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (4,1 mg, 3 %). EM (EN-) 390,0 (M-H)⁺. Tiempo de retención = 2,12 minutos (Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

20 Ejemplo de referencia 135

Ácido 6-fluoro-5-(2'-hidroxibifenil-4-il)-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

6-Fluoro-5-(2'-hidroxibifenil-4-il)-1H-indolo-3-carbaldehído

Un tubo de vidrio se cargó con 4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol (73,5 mg, 0,25 mmol), 5-bromo-6-fluoro-1H-indolo-3-carbaldehído (60 mg, 0,25 mmol), tolueno (1,2 ml), THF (0,6 ml), EtOH (0,6 ml) y una solución 2,0 M de carbonato potásico (0,6 ml, 1,2 mmol). Después, se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos y después se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (21,5 mg, 0,025 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 115 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se abrió y se neutralizó con hidrogenosulfato sódico 1,0 M y después se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y metanol, se añadió sílice y el disolvente se retiró al vacío. Después, el gel de sílice cargado en seco se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo del 20 % al 100 %/heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 24 %). EM (EN+) 332,3 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,24 (s a, 1H) 9,96 (s, 1H) 9,59 (s, 1H) 8,36 (s, 1H) 8,19 (d, 1H) 7,67 (d, 2H) 7,58 (d, 2H) 7,46 (d, 1H) 7,33 (d, 1H) 7,18 (t, 1H) 6,97 (d, 1H) 6,91 (t, 1H).

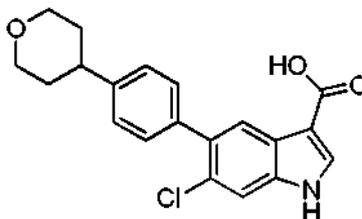
Etapa 2

Ácido 6-fluoro-5-(2'-hidroxibifenil-4-il)-1H-indolo-3-carboxílico

Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-fluoro-5-(2'-hidroxibifenil-4-il)-1H-indolo-3-carbaldehído (20 mg, 0,60 mmol), acetonitrilo (1,0 ml), t-butanol (1,0 ml) y se enfrió a 0 °C. Después, se añadió 2-metil-2-buteno (0,49 ml, 4,6 mmol). En un matraz separado, se disolvieron clorito sódico (102 mg, 1,20 mmol) y NaH₂PO₄ (170 mg, 1,23 mmol) en agua (1 ml) y después se añadieron a la reacción. La reacción se cerró herméticamente y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadieron acetato de etilo y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. Después, se usó HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (8,4 mg, 40 %). EM (EN-) 346,1 (M-H)⁻. Tiempo de retención: 1,86 min; Waters Xbridge dC18, 5 µm, 4,6 x 50 mm, H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, PARADA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min. (NH₄OH al 0,03 %). Flujo: 2,0 ml/min.

Ejemplo de referencia 136

Ácido 6-cloro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

5 6-Cloro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

A una solución de 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (440 mg, 1,37 mmol) y 4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-pirano (300 mg, 1,24 mmol) en tolueno (6 ml), etanol (3 ml) y tetrahidrofurano (3 ml), seguido de la adición de carbonato potásico acuoso 2 M (3 ml, 6 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la reacción durante 5 minutos y después se añadió un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio-diclorometano (120 mg, 0,143 mmol) y la reacción se calentó a 115 °C durante 16 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de celite lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando el sistema Biotage Isolera One (SNAP, columna de gel de sílice de 50 g) y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/heptano, produciendo 360 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

10 EM (EN+) 370,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,06 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,27-7,45 (m, 4H), 3,94-4,01 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,47 (td, 2H), 2,75-2,94 (m, 1H), 1,64-1,82 (m, 4H).

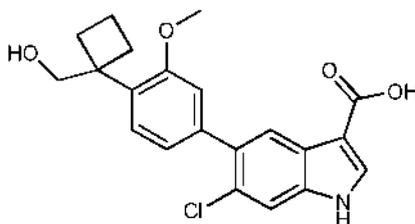
Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

20 A una solución de 6-cloro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (360 mg, 0,973 mmol) en metanol (10 ml) se añadió hidróxido sódico (1 M, 4,0 ml, 4 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C durante 24 horas. La reacción se concentró a presión reducida. La reacción en bruto se diluyó con metanol (9 ml) a lo que se añadió más cantidad de hidróxido sódico (1 M, 6,0 ml, 6 mmol) y se calentó a 70 °C durante 24 horas. La reacción se concentró a presión reducida y se acidificó usando ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó usando el sistema Biotage Isolera One (SNAP, columna de gel de sílice de 50 g) y eluyendo con un gradiente de metanol al 0-20 %/diclorometano, produciendo 215 mg del compuesto del título en forma de un sólido. En un matraz de fondo redondo que contenía el compuesto del título se añadió metanol (10 ml) y la reacción se calentó a reflujo. Se añadió más cantidad de metanol (5 ml) y la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se lavó con 1 ml de metanol y se secó utilizando alto vacío para producir 119 mg del compuesto del título. EM (EN-) 354,0 (M-H)⁻. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,10 (s, 1H), 11,93 (d a, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,21-7,46 (m, 4H), 3,86-4,02 (m, 2 H), 3,46 (td, 2H), 2,71-2,93 (m, 1H), 1,60-1,85 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 137

Ácido 6-cloro-5-[4-[1-(hidroximetil)ciclobutil]-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxílico



35

Etapa 1

4-Bromo-2-metoxibenzaldehído

La mezcla de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (6,1 g, 0,03 mol) y metóxido sódico (1,78 g, 0,033 mol) en metanol seco (60 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 horas. El metanol se evaporó. El residuo se repartió entre DCM y agua. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío para dar un sólido de

40

color amarillo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20:1 a 10:1) para dar el compuesto del título (6,3 g, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,23 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 3,94 (s, 3H).

Etapa 2

5 (4-Bromo-2-metoxifenil)acetonitrilo

A una solución de terc-butóxido potásico (6,5 g, 0,058 mol) en 1,2-dimetoxietano (150 ml) se añadió en porciones isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo (5,6 g, 0,029 mol) a -78 °C. Después, se añadió gota a gota una solución de 4-bromo-2-metoxibenzaldehído (6,3 g, 0,029 mol) en 1,2-dimetoxietano y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió metanol (150 ml), después se calentó a reflujo y se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó y se añadió cloruro de amonio saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó por combiflash (éter de petróleo/EtOAc = 10:1 a 5:1) para dar el compuesto del título (5,4 g, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,63 (s, 2H).

15 Etapa 3

1-(4-Bromo-2-metoxifenil)ciclobutanocarbonitrilo

A una mezcla de agitación de (4-bromo-2-metoxifenil)acetonitrilo (904 mg, 4,00 mmol), 1,3-dibromo-propano (880 mg, 4,40 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se añadió hidruro sódico (352 mg, 8,80 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para dar un sólido de color pardo. El sólido se sometió a purificación por cromatografía combiflash (éter de petróleo/EtOAc = 20:1 a 5:1) para dar el compuesto del título (370 mg, 34,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,50 (m, 3H), 1,95 (m, 1H)

25 Etapa 4

Ácido 1-(4-bromo-2-metoxifenil)ciclobutanocarboxílico

La mezcla de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)ciclobutanocarbonitrilo (370 mg, 1,04 mmol) en KOH acuoso (80 %, 5 ml) y etilenglicol (5 ml) se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 horas. A la mezcla se añadió agua (20 ml) y se acidificó con HCl concentrado a pH = 1 y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (327 mg, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,05 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,30 (c, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,78 (m, 1H)

Etapa 5

[1-(4-Bromo-2-metoxifenil)ciclobutil]metanol

A una mezcla de ácido 1-(4-bromo-2-metoxifenil)ciclobutanocarboxílico (320 mg, 1,12 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se añadió gota a gota borano-tetrahidrofurano (0,67 ml, 6,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar el compuesto del título (280 mg, 92 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,05 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 4,57 (t, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,55 (d, 2H), 2,05-2,17 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,69 (m, 1H).

Etapa 6

6-Cloro-5-{4-[1-(hidroximetil)ciclobutil]-3-metoxifenil}-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

A una mezcla de [1-(4-bromo-2-metoxifenil)ciclobutil]metanol (180 mg, 0,660 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (4 ml) se añadió 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (213 mg, 0,660 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (48 mg, 0,070 mmol) y carbonato potásico (273 mg, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 3 minutos y se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (220 mg, 83 %) en forma de un sólido de color pardo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

50

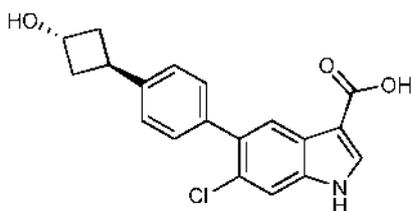
Etapa 7

Ácido 6-cloro-5-[4-[1-(hidroximetil)ciclobutil]-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxílico

La mezcla de 6-cloro-5-[4-[1-(hidroximetil)ciclobutil]-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (220 mg, 0,55 mmol) en hidróxido sódico acuoso (10 %, 3 ml) y metanol (5 ml) se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se acidificó con HCl concentrado a pH~4 y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (25 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (AP+) 368,1 (M-H₂O+H)⁺, 408,1 (M+Na)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 2,11 (m, 1H), 1,86 (m, 1H)

10 **Ejemplo 138**

Ácido 6-cloro-5-[4-(trans-3-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

6-Cloro-5-[4-(trans-3-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

A una solución de trans-3-(4-bromofenil)ciclobutanol (200 mg, 0,88 mmol) en tolueno/etanol (4 ml, v/v = 1/1) se añadió 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinán-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (296 mg, 0,968 mmol), carbonato potásico (360 mg, 2,64 mmol), agua (1 ml) y Pd(dppf)Cl₂ (46 mg, 0,06 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó con gel de sílice combiflash para dar el compuesto del título (190 mg, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H: (500 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 4H), 4,52 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 2,57-2,44 (m, 4H).

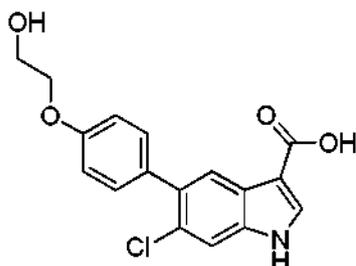
Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-[4-(trans-3-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 6-cloro-5-[4-(trans-3-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (290 mg, 0,82 mmol) en metanol/agua (20 ml, v/v = 1/1) se añadió hidróxido sódico (326 mg, 8,17 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 5 horas. Después, la mezcla se acidificó con HCl 1 M a pH ~5. La suspensión resultante se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (150 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (AP+) 342,0 (M+H)⁺: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,53-4,50 (m, 1H), 3,67-3,65 (m, 1H), 2,55-2,43 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 139

Ácido 6-cloro-5-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico



35

Etapa 1

6-Cloro-5-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (5,2 g, 18,0 mmol), 2-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenoxi)etanol (5,7 g, 22,8 mmol), PdCl₂(dppf) (0,54 g, 0,72 mmol), una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (27 ml, 54,0 mmol), etanol (30 ml) y tolueno (90 ml) se agitó en un frasco cerrado a 80 °C durante 2 horas y a 90 °C durante 2 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (50 ml) y la mezcla se filtró a través de una capa de Celite. La fase orgánica del licor madre se separó. La torta de filtro se lavó con 10 % de metanol en THF y este lavado se combinó con el primer extracto orgánico. La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se cargó sobre gel de sílice. La cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 40 % al 90 % de acetato de etilo en heptanos para dar el compuesto del título (6,15 g, 98 %). EM (EN⁺) 346,0 (M+1)⁺. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,74 (s a, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,92 (s, 3H),

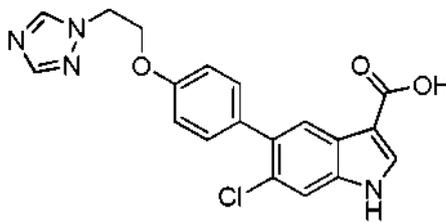
Etapa 2

15 Ácido 6-cloro-5-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico

Una mezcla de 6-cloro-5-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (6,15 g, 17,8 mmol), 300 ml de metanol (300 ml) e hidróxido sodico acuoso 1 M (100 ml, 100 mmol) se agitó a 75 °C durante 18 horas. Se añadieron 30 ml más de hidróxido sodico ac. 1 M y la reacción se agitó a 75 °C durante 5 more horas. La reacción se concentró a 45 °C para retirar la mayoría del metanol, el residuo se diluyó con agua (100 ml) y se lavó con metil t-butil éter (2 x 100 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico al 37 % (14 ml) y se extrajo con acetato de etilo (250 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (2 x 100 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución de color amarillo obtenida se agitó sobre carbono activado (5 g) y gel de sílice (10 g) durante 3 horas a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró para obtener el producto diana en bruto (3,7 g). El material obtenido se disolvió en acetato de etilo (220 ml) después de calentar a 85 °C durante 2 horas. A la solución transparente agitada se añadió en gotas heptano (40 ml) a la misma temperatura (la solución se volvió turbia en este punto). La mezcla se enfrió con agitación a temperatura ambiente en 1,5 horas y se agitó durante 2,5 días. El precipitado se retiró por filtración y se secó a alto vacío a 55 °C para obtener el compuesto del título (2,5 g, 44 %). EM (EN⁻) 330,1 (M-H)⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 12,11 (s a, 1H), 11,93 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,89 (s a, 1H), 4,04 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 4,9 Hz, 2H).

Ejemplo de referencia 140

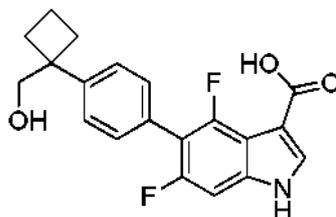
Ácido 6-cloro-5-{4-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico



Un vial se cargó con 6-cloro-5-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1,3-dicarboxilato de 3-metil 1-terc-butilo (30 mg, 0,075 mmol), 1-(2-cloroetil)-1H-1,2,4-triazol (15 mg, 0,12 mmol) y tetrahidrofurano (1 ml). Después, se añadió carbonato de cesio (64 mg, 0,18 mmol) y el vial se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se calentó a 70 °C durante 18 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Se añadieron metanol (1 ml) e hidróxido sodico 1,0 M (0,3 ml, 0,3 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h a 70 °C. Después, la reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 1 mg del compuesto del título. EM (EN⁺) 383,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,38 minutos (Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 95:5 de A:B lineal a 5:95 de A:B en 4,0 min, parada a 5:95 de A:B a 5,0 min. Flujo: 2 ml/min).

Ejemplo de referencia 141

Ácido 4,6-difluoro-5-(4-(1-(hidroximetil)ciclobutil)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

5 4,6-Difluoro-5-(4-(1-(hidroximetil)ciclobutil)fenil)-1H-indolo-3-carbaldehído

Se trató [1-(4-bromofenil)ciclobutil]metanol, preparado como se describe en el Ejemplo 72 (etapas 1 y 2) con 5-bromo-4,6-difluoro-1H-indolo-3-carbaldehído, preparado como se describe en el Ejemplo 6 (etapas 1-4), de una manera similar a la descrita en la etapa 5 del Ejemplo 6 para proporcionar el compuesto del título.

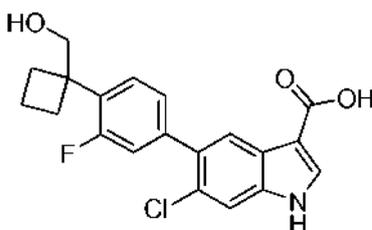
Etapa 2

10 Ácido 4,6-difluoro-5-(4-(1-(hidroximetil)ciclobutil)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó tratando 4,6-difluoro-5-(4-(1-(hidroximetil)ciclobutil)fenil)-1H-indolo-3-carbaldehído de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 6 (etapa 6) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo de referencia 142

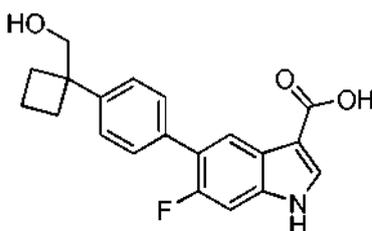
Ácido 6-cloro-5-(3-fluoro-4-[1-(hidroximetil)ciclobutil]fenil)-1H-indolo-3-carboxílico



15 Este se preparó mediante el procedimiento del ejemplo 137, etapas 3-7, pero partiendo de (4-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo disponible en el mercado para dar el compuesto del título. EM (EN-) 372,4 (M-H)⁻. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,16 (s, 1H) 11,97 (s a, 1H) 8,10 (d, 1H) 7,96 (s, 1H) 7,65 (s, 1H) 7,17 (m, 3H) 4,85 (t, 1H) 3,66 (d, 2H) 2,33 (m, 4H) 2,06 (m, 1H) 1,83 (m, 1H).

20 **Ejemplo de referencia 143**

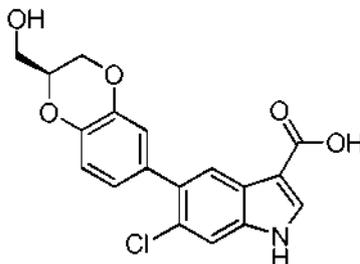
Ácido 6-fluoro-5-(4-[1-(hidroximetil)ciclobutil]fenil)-1H-indolo-3-carboxílico



25 Este se preparó mediante el procedimiento del ejemplo 37, etapas 1-4, pero partiendo de [1-(4-bromofenil)ciclobutil]metanol y 5-bromo-6-fluoro-1H-indol para dar el compuesto del título. EM (EN+) 340,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,06 (s, 1H), 11,88 (d, 1H), 7,98-8,05 (m, 2H), 7,45 (dd, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 4,77 (t, 1H), 3,54 (d, 2H), 2,13-2,32 (m, 4H), 1,93-2,08 (m, 1H), 1,70-1,86 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 144

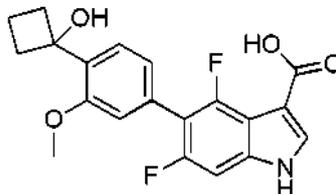
Ácido 6-cloro-5-[(2S)-2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1H-indolo-3-carboxílico



- 5 Este se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 37, Etapas 3-4, usando [(2S)-6-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metanol (0,54 g, 2,05 mmol) (que puede prepararse como en *Biorg. Med. Chem.* 2007, 15, 4048.) para dar el compuesto del título. EM (EN+) 360,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 6,90 (m, 3H), 4,35 (dd, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,80 (m, 2H).

Ejemplo 145

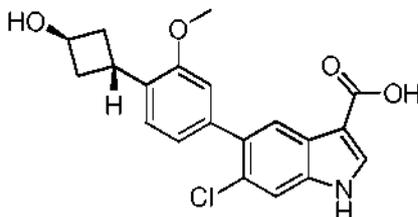
Ácido 6-cloro-5-[(2S)-2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1H-indolo-3-carboxílico



- 10 Se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, Etapas 5-6, con 1-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-metoxifenil]ciclobutanol y 5-bromo-4,6-difluoro-1H-indolo-3-carbaldehído para dar el compuesto del título. EM (EN+) 396,0(M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,08 (s, 1H) 7,36 (d, 1H) 7,26 (d, 1H) 7,01 (s, 1H) 6,96 (d, 1H) 5,07 (s, 1H) 3,08 (s, 3H) 2,59 (m, 2H) 2,21 (m, 2H) 2,01 (m, 1H) 1,66 (m, 1H).

Ejemplo 146

Ácido 6-cloro-5-[4-(trans-3-hidroxiciclobutil)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

4-Bromo-2-metoxibenzaldehído

- 20 Una mezcla de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (25,0 g, 0,123 mol) y metóxido sódico (13,99 g, 0,2600 mol) en metanol seco (250 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre diclorometano (500 ml) y agua (250 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, y después se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (25 g, 94,5 %).

25 Etapa 2

4-Bromo-1-etenil-2-metoxibenceno

- 30 A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (5,7 g, 15,6 mmol) en tolueno anhidro (7 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (14,28 ml, tetrahidrofurano 1 M) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (2,0 g, 9,3 mmol) en tolueno anhidro (33 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de amonio acuoso (12 ml). La mezcla se extrajo con

acetato de etilo (300 ml) y las fases orgánicas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron, el filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto (4 g), que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (1,4 g, 42 %) en forma de un aceite.

Etapa 3

5 3-(4-Bromo-2-metoxifenil)-2,2-diclorociclobutanona

A una suspensión de complejo de Zn-Cu activado (1,4 g, 19 mmol) y 4-bromo-1-etenil-2-metoxibenceno (2,700 g, 12,67 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml) se añadió gota a gota a través de un embudo de adición una solución de cloruro tricloroacético (2,11 g, 19,0 mmol) y cloruro de fosforilo (11,7 ml, 12,7 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) durante 2 h a la temperatura de reflujo. Después, la mezcla se agitó durante una noche a la temperatura de reflujo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se combinó con acetato de etilo (100 ml), la solución combinada se concentró para dar el compuesto del título (1,45 g, 35 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4

3-(4-Bromo-2-metoxifenil)ciclobutanona

15 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con un condensador de reflujo se puso 3-(4-bromo-2-metoxifenil)-2,2-diclorociclobutanona (300 mg, 1,08 mmol) y cinc activado (280 mg, 4,30 mmol), en una solución saturada de cloruro de amonio metanólico (2 ml), la suspensión se calentó a reflujo durante 6 h, después se enfrió a 23 °C y se filtró a través de celite y se enjuagó con éter de petróleo (10 ml), y los extractos orgánicos se enjuagaron con agua (10 ml), bicarbonato sódico sat. (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida, el material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (200 mg, 85 %).

Etapa 5

cis-3-(4-Bromo-2-metoxifenil)ciclobutanol

25 Se añadió borohidruro sódico (0,25 g, 6,75 mmol) a una solución de 3-(4-bromo-2-metoxifenil)ciclobutanol (1,87 g, 7,3 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) a 0 °C, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se extrajo con una solución 1:1 de acetato de etilo en heptano, las fases orgánicas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar el compuesto del título (1,34 g, 77,18 %).

Etapa 6

trans-3-(4-Bromo-2-metoxifenil)ciclobutanol

30 A una solución de trifenilfosfina (142,7 mg, 0,546 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (11 mg, 0,54 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se enfrió a -50 °C y se añadió cis-3-(4-bromo-2-metoxifenil)ciclobutanol (100 mg, 0,389 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml). La reacción se agitó durante 20 min, seguido de la adición de ácido 4-nitrobenzoico sólido (90,97 mg, 0,546 mmol), la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 h. Después, la reacción se enfrió a 0 °C, a lo que se añadió hidróxido sódico (5 ml, 0,5 M en metanol). Después de 40 min, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio sat. (5 ml) y se diluyó con acetato de etilo (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (78 mg, 54 %) en forma de un aceite.

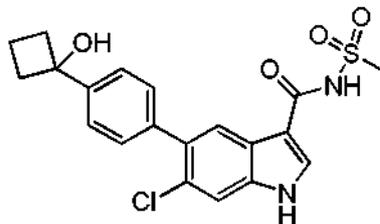
Etapa 7

40 Ácido 6-cloro-5-[4-(trans-3-hidroxiciclobutil)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Este se preparó de una manera similar al Ejemplo 37, Etapas 3-4, con trans-3-(4-bromo-2-metoxifenil)ciclobutanol para dar el compuesto del título. EM (EN+) 396,0 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 1H) 7,36 (d, 1H) 7,26 (d, 1H) 7,01 (s, 1H) 6,96 (d, 1H) 5,07 (s, 1H) 3,08 (s, 3H) 2,59 (m, 2H) 2,21 (m, 2H) 2,01 (m, 1H) 1,66 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 147

6-Cloro-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-N-(metilsulfonyl)-1H-indolo-3-carboxamida

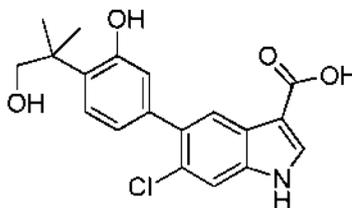


5 A una mezcla de 6-cloro-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (40 mg, 0,123 mmol), bis(terc-butilcarboniloxi)yodobenceno (104 mg, 0,256 mmol) en acetato de isopropilo (2 ml) se añadió metanosulfonamida (12 mg, 0,126 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió bis[rodio(ácido $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrametil-1,3-bencenodipropiónico)] (5 mg, 0,007 mmol) y se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se concentró para dar un residuo en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (6,6 mg, 13 %)

10 en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN+) 419,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (s, 2H), 8,17 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,78 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 148

Ácido 6-cloro-5-[3-hidroxi-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

15 5-Bromo-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenol

A una solución de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ol (300 mg, 1,16 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota tribromuro de boro (580 mg, 2,32 mmol) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico ac. (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (90 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco.

20

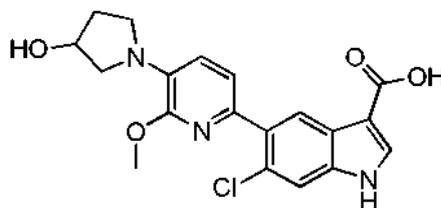
Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-[3-hidroxi-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

25 Este se preparó de una manera similar al Ejemplo 37, Etapas 3-4, con 5-bromo-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenol para dar el compuesto del título. EM (EN+) 360,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,41 (s, 6H),

Ejemplo de referencia 149

Ácido cloro-5-[5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-6-metoxipiridin-2-il]-1H-indolo-3-carboxílico



30

Etapa 1

3-Bromo-6-cloro-2-metoxipiridina

5 A una solución de 3-bromo-2,6-dicloropiridina (3,00 g, 13,2 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió gota a gota metóxido sódico (solución en metanol, 4,83 mol/l, 3,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se añadieron 30 ml de agua y el extracto orgánico se evaporó. La suspensión resultante se filtró y el lecho se lavó varias veces con agua. El lecho se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,74 g, 93,2 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2

1-(6-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-3-ol

10 Un vial se cargó 3-bromo-6-cloro-2-metoxipiridina(0,50 g, 2,2 mmol), pirrolidin-3-ol (0,39 g, 4,5 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,10 g, 0,10 mmol), Xantphos (0,13 g, 0,20 mmol), terc-butóxido sódico (0,32 g, 3,4 mmol) y tolueno (5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno y después se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se diluyó con 15 ml de agua. La solución se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (29,5 mg, 5,7 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

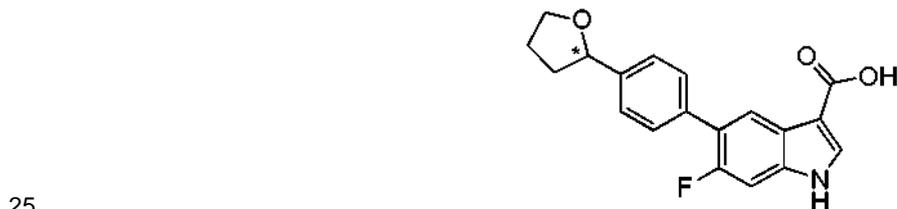
Etapa 3

Ácido 6-cloro-5-[5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-6-metoxipiridin-2-il]-1H-indolo-3-carboxílico

20 Este se preparó de una manera similar al Ejemplo 37, Etapas 3-4, con 1-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-3-ol para dar el compuesto del título. EM (EN+) 388,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,96 (m, 1H).

Ejemplos de referencia 150 y 151

Ácido 6-fluoro-5-[4-(tetrahidrofurano-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

1-(4-Bromofenil)-4-clorobutan-1-ol

30 A una solución de 1-(4-bromofenil)-4-clorobutan-1-ona (1,00 g, 3,83 mmol) en metanol (20 ml) se añadió borohidruro sódico (260 mg, 7,66 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió HCl 1 M y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Los disolventes se retiraron y el residuo se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavaron con salmuera, se secó y se concentró para dar el compuesto diana (1 g, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 2

2-(4-Bromofenil)tetrahidrofurano

35 A una solución de 1-(4-bromofenil)-4-clorobutan-1-ol (1,0 g, 3,8 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió hidróxido sódico (110 mg, 4,56 mmol) a 0 °C. Después de agitarse durante 2 horas, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se llevó a pH = 6 con HCl acuoso 1 M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto diana (910 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo.

40 Etapa 3

Ácido 6-fluoro-5-[4-(tetrahidrofurano-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico racémico

Este se preparó de una manera similar al ejemplo 4, etapas 1-3, con 2-(4-bromofenil)tetrahidrofurano para proporcionar el compuesto del título.

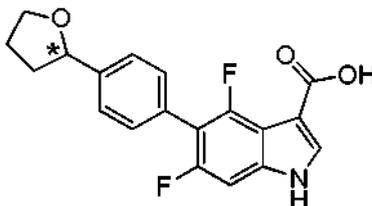
Etapa 4

Ácido 6-fluoro-5-[4-(tetrahidrofurano-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico - Isómero 1, ácido 6-fluoro-5-[4-(tetrahidrofurano-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico - Isómero 2

- 5 Se sometió ácido 6-fluoro-5-[4-(tetrahidrofurano-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico racémico a SFC preparativa (Columna: AD (250 x 30 mm, 5 μ m); Fase móvil: MeOH al 35 %, 50 ml/min; Longitud de onda: 220 nm). El pico 1 se aisló como Isómero 1 (Ejemplo 150), Tiempo de retención = 2,22 min; Columna: Chiralpak AD-3, D.I. 150 x 4,6 mm, 3 μ m, Fase móvil: metanol (DEA al 0,05 %) en CO₂ del 5 % al 40 %; Caudal: 2,5 ml/min; Longitud de onda: 220nm; EM (EN+) 326,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 8,12 (d, 1H) 7,97 (s, 1H) 7,54 (d, 2H) 7,42 (d, 2H) 7,25 (d, 1H) 4,94 (t, 1H) 4,13 (c, 1H) 3,95 (c, 1H) 2,39 (m, 1H) 2,08 (m, 2H) 1,86 (m, 1H). El pico 2 se aisló como
- 10 Isómero 2 (Ejemplo 151), Tiempo de retención = 2,55 min; Columna: Chiralpak AD-3, D.I. 150 x 4,6 mm, 3 μ m, Fase móvil: metanol (DEA al 0,05 %) en CO₂ del 5 % al 40 %; Caudal: 2,5 ml/min; Longitud de onda: 220nm; EM (EN+) 326,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,12 (d, 1H) 7,97 (s, 1H) 7,54 (d, 2H) 7,42 (d, 2H) 7,25 (d, 1H) 4,94 (t, 1H) 4,13 (c, 1H) 3,95 (c, 1H) 2,39 (m, 1H) 2,07 (m, 2H) 1,86 (m, 1H).

Ejemplos de referencia 152 y 153

- 15 Ácido 4,6-difluoro-5-[4-(tetrahidrofurano-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

Ácido 4,6-difluoro-5-[4-(tetrahidrofurano-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico racémico

- 20 Este se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, Etapas 5-6, con 2-(4-bromofenil)tetrahidrofurano y 5-bromo-4,6-difluoro-1H-indolo-3-carbaldehído para dar el compuesto del título.

Etapa 2

Isómero 1 de ácido 4,6-difluoro-5-[4-(tetrahidrofurano-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

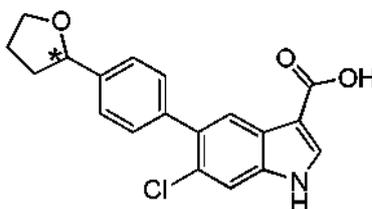
Isómero 2 de ácido 4,6-difluoro-5-[4-(tetrahidrofurano-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

- 25 Se sometió ácido 4,6-difluoro-5-[4-(tetrahidrofurano-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico racémico a separación por SFC preparativa (Columna: OJ (250 mm x 30 mm, 5 μ m); Fase móvil: MeOH al 30 %, NH₃H₂O, 60 ml/min 3; Longitud de onda: 220 nm). El pico 1 se aisló y se llamó arbitrariamente ácido 4,6-difluoro-5-[4-[(2S)-tetrahidrofurano-2-il]fenil]-1H-indolo-3-carboxílico. El pico 1 se aisló como el Isómero 1 (Ejemplo 152), Tiempo de retención = 8,43 min; Columna: Chiralcel OJ-H, D.I. 250 x 4,6 mm, 5 μ m, Fase móvil: metanol (DEA al 0,05 %) en CO₂ del 5 % al 40 %, Caudal: 2,5 ml/min; Longitud de onda: 220nm. EM (EN+) 343,8 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 (s, 1H) 7,42 (m, 5 H) 7,25 (d, 1H) 4,88 (t, 1H) 4,03 (c, 1H) 3,85 (c, 1H) 2,35 (m, 1H) 1,99 (m, 2H) 1,75 (m, 1H). El pico 2 se aisló como Isómero 2 (Ejemplo 153), Tiempo de retención = 8,86 min; Columna: Chiralcel OJ-H, D.I. 250 x 4,6 mm, 5 μ m, Fase móvil: metanol (DEA al 0,05 %) en CO₂ del 5 % al 40 %, Caudal: 2,5 ml/min; Longitud de onda: 220nm. EM (EN+) 343,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 (s, 1H) 7,41 (m, 4H) 7,24 (d, 1H) 4,87 (t, 1H) 4,02 (c, 1H) 3,84 (c, 1H) 2,35 (dc, 1H) 1,97 (m, 2H) 1,73 (m, 1H).

- 35 **Ejemplos de referencia 154 y 155**

Isómero 1 de ácido 6-cloro-5-[4-(tetrahidrofurano-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Isómero 2 de ácido 6-cloro-5-[4-(tetrahidrofurano-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

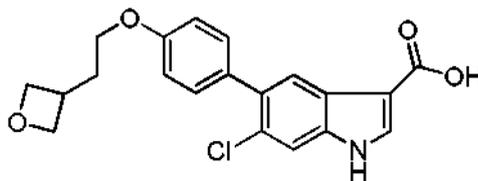


- 40 Este se preparó de una manera similar al Ejemplo 37, etapas 3-4, con 2-(4-bromofenil)tetrahidrofurano y se sometió a SFC preparativa quiral. Columna: Chiral Tech IC-H, 250 mm x 21,2 mm, 5 μ m. Isocrática CO₂ al 70 %, metanol al

30 %. Detección 210 nm. Flujo: 80,0 ml/min, contrapresión 120 bar. El pico 1 se aisló como Isómero 1 (Ejemplo 154); Tiempo de retención = 6,994; Chiral Tech IC-H, 250 mm x 4,6 mm, 5 u. Gradiente, Fase móvil A: CO₂, B: Metanol, Tiempo: 0 min: A al 95 %, B al 5 %. 1 min: A al 95 %, B al 5 %. 9 min: A al 40 %, B al 60 %. 9,5 min: A al 40 %, B al 60 % 10,0 min: A al 95 %, B al 5 %. Detección: 210 nm. Contrapresión 120 bar. EM(EN-): 340,2 (M-H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,98-12,17 (s a, 1H) 11,94 (s a, 1H) 8,07 (s, 1H) 7,94 (s, 1H) 7,62 (s, 1H) 7,39 (s, 4H) 4,86 (t, 1H) 3,97-4,04 (m, 1H) 3,83 (dt, 1H) 2,33 (ddt, 1H) 1,89-2,02 (m, 2H) 1,73 (dc, 1H). El pico 2 se aisló como Isómero 2 (Ejemplo 155), Tiempo de retención = 7,530; Chiral Tech IC-H, 250 mm x 4,6 mm, 5 u. Gradiente, Fase móvil A: CO₂, B: Metanol, Tiempo: 0 min: A al 95 %, B al 5 %. 1 min: A al 95 %, B al 5 %. 9 min: A al 40 %, B al 60 %. 9,5 min: A al 40 %, B al 60 % 10,0 min: A al 95 %, B al 5 %. Detección: 210 nm. Contrapresión 120 bar. EM(EN-): 340,2 (M-H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,47-12,13 (m, 1H) 8,06 (s, 1H) 7,94 (s, 1H) 7,62 (s, 1H) 7,39 (s, 4H) 4,86 (t, 1H) 4,01 (m, 1H) 3,83 (dt, 1H) 2,29-2,37 (m, 1H) 1,93-2,00 (m, 2H) 1,73 (dc, 1H)

Ejemplo de referencia 156

Ácido 6-cloro-5-(4-(2-(oxetan-3-il)etoxi)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico



15 Etapa 1

1-Bromo-4-(2-bromoetoxi)benceno

A una suspensión de 4-bromofenol (2,00 g, 11,6 mmol) en agua (20 ml) se añadió 1,2-dibromoetano (5,40 g, 28,8 mmol) e hidróxido sódico (0,700 g, 17,5 mmol). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 0-10 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 56 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 7,40 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 4,27 (t, 2H), 3,64 (t, 2H).

Etapa 2

25 2-(2-(4-Bromofenoxi)etil)malonato de dietilo

A una solución de NaH (0,160 g, 6,68 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se añadió gota a gota malonato de dietilo (1,07 g, 6,68 mmol) a 0 °C. La solución incolora resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos, después a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de enfriarse de nuevo a 0 °C. Se añadió una solución de 1-bromo-4-(2-bromoetoxi)benceno (1,70 g, 6,07 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) durante 5 minutos. La mezcla resultante se calentó a reflujo hasta que se completó según se juzgó por TLC. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó cuidadosamente con agua y después se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (2,5 g) en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 7,43-7,32 (m, 2H), 6,84-6,68 (m, 2H), 4,32-4,14 (m, 4H), 4,01 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 2,43-2,32 (m, 2H), 1,33-1,18 (m, 6H).

Etapa 3

2-(2-(4-Bromofenoxi)etil)propano-1,3-diol

A una solución de 2-(2-(4-bromofenoxi)etil)malonato de dietilo (2,50 g, 6,96 mmol) en MeOH anhidro (15 ml) se añadió en porciones borohidruro sódico (1,32 g, 34,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. Después, la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con agua y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo:éter de petróleo) para entregar el compuesto del título (1,0 g, 52 %) en forma de un sólido de color blanco.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 7,38 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,91-3,82 (m, 2H), 3,81-3,72 (m, 2H), 2,19-2,12 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 2H).

Etapa 4

4-Metilbencenosulfonato de 4-(4-bromofenoxi)-2-(hidroximetil)butilo

5 A una suspensión de NaH (0,11 g, 4,58 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se añadió gota a gota una solución de 2-(2-(4-bromofenoxi)etil)propano-1,3-diol (0,63 g, 2,29 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió en porciones cloruro de tosilo (0,44 g, 2,3 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con agua y se extrajo con acetato de etilo (4 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 0-35 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (0,45 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 7,80 (d, 2H), 7,40-7,30 (m, 4H), 6,71 (d, 2H), 4,21-4,09 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,74-3,62 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 3H).

Etapa 5

3-(2-(4-Bromofenoxi)etil)oxetano

15 A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 4-(4-bromofenoxi)-2-(hidroximetil)butilo (0,450 g, 1,04 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se añadió gota a gota n-butillitio (0,42 ml, 2,5 M, 1,04 mmol) a 0 °C. Después de la adición completa de la solución de n-butillitio, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se interrumpió cuidadosamente con agua y se extrajo con acetato de etilo (5 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 0-20 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (0,10 g, 37 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 7,37 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 4,89-4,78 (m, 2H), 4,56-4,45 (m, 2H), 3,94-3,87 (m, 2H), 3,30-3,17 (m, 1H), 2,23-2,12 (m, 2H)

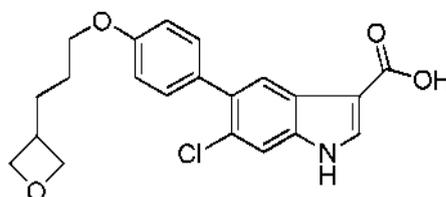
Etapa 6

25 3-(2-(4-Bromofenoxi)etil)oxetano ácido 6-cloro-5-(4-(2-(oxetan-3-il)etoxi)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico

Este se preparó de una manera similar al Ejemplo 37, Etapas 3-4, con 3-(2-(4-bromofenoxi)etil)oxetano para dar el compuesto del título. EM (EN+) 372,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,91 (s a, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 4,73-4,63 (m, 2H), 4,43-4,33 (m, 2H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 2H).

30 **Ejemplo de referencia 157**

Ácido 6-cloro-5-(4-(3-(oxetan-3-il)propoxi)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

1-Bromo-4-(3-bromopropoxi)benceno

35 A una suspensión de 4-bromofenol (2,00 g, 11,56 mmol) y carbonato potásico (4,79 g, 34,68 mmol) en DMF (12 ml) se añadió 1,3-dibromopropano (7,00 g, 37,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 0-5 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (2,35 g, 69 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 7,39 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 4,16-4,01 (m, 2H), 3,55-3,53 (m, 2H), 2,41-2,26 (m, 2H).

Etapa 2

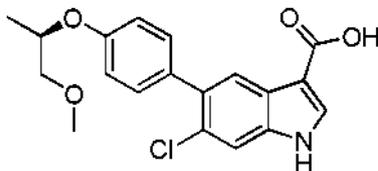
Ácido 6-cloro-5-(4-(3-(oxetan-3-il)propoxi)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico

45 Este se preparó de una manera similar al ejemplo 156, etapas 2-6, con 1-bromo-4-(3-bromopropoxi)benceno para proporcionar el compuesto del título. EM (EN+) 386,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,91 (s a, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,71-4,64 (m, 2H), 4,32-4,24 (m, 2H), 4,04-3,97 (m,

2H), 3,07-2,96 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 158

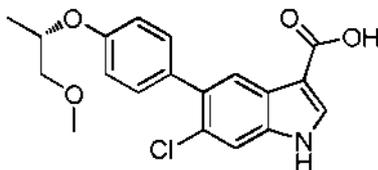
Ácido 6-cloro-5-(4-((2R)-1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico



- 5 Este se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 94, Etapas 2-4, con (S)-1-metoxipropan-2-ol para dar el compuesto del título, 15 mg. EM (EN⁺) 382,0 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,10 (s a, 1H), 11,94 (s a), 8,08 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 4,67 (m, 1H), 3,51 (dddd, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,27 (d, 3H).

Ejemplo de referencia 159

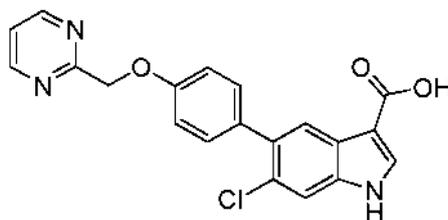
- 10 Ácido 6-cloro-5-(4-((2S)-1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico



- 15 Este se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 94, Etapas 2-4, con (R)-1-metoxipropan-2-ol para dar el compuesto del título, 20 mg. EM (EN⁺) 360,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,10 (s a, 1H), 11,94 (s a), 8,08 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 4,67 (m, 1H), 3,51 (dddd, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,27 (d, 3H).

Ejemplo de referencia 160

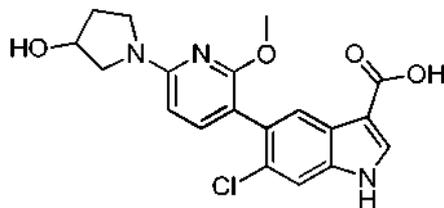
Ácido 6-cloro-5-[4-(pirimidin-2-ilmetoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



- 20 Este se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 94, Etapas 2-4, con pirimidin-2-ilmetanol para dar el compuesto del título, 24,0 mg. EM (EN⁺) 380,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,10 (s a, 1H), 11,94 (s a), 8,87 (d, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 5,33 (s, 2H),

Ejemplo de referencia 161

Ácido 6-cloro-5-[6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indolo-3-carboxílico



25

Etapa 1

1-(5-Bromo-6-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-3-ol

Un vial se cargó con 3-bromo-6-cloro-2-metoxipiridina (1,00 g, 4,5 mmol), pirrolidin-3-ol racémico (0,59 g, 6,7 mmol), trietilamina (0,91 g, 8,9 mmol) y dimetilsulfóxido (4 ml). La mezcla se calentó a 150 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 20 ml de agua. La solución se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Los extractos se combinaron, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1-2:1) para dar el compuesto del título (0,26 g, 25,3 %) en forma de una goma de color pardo claro.

Etapa 2

6-Cloro-5-[6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Un vial se cargó con 1-(5-bromo-6-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-3-ol (100,0 mg, 0,37 mmol), 6-cloro-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (176,4 mg, 0,55 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (26,8 mg, 0,04 mmol), carbonato potásico (152 mg, 1,10 mmol, acuoso 2 ml) y tolueno/etanol (1,5 ml/ 0,5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y después se cerró herméticamente. La reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). La fase orgánica se secó (sulfato sódico) y se concentró. El residuo resultante se purificó a través de TLC prep. (éter de petróleo:acetato de etilo, 2:1) para dar el compuesto del título (52,5 mg, 35,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm: 8,62 (s, a), 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,73-3,57 (m, 4H), 2,24-2,05 (m, 2H).

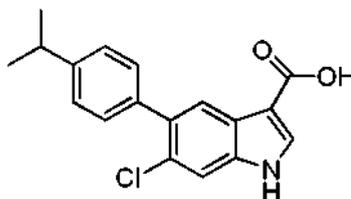
Etapa 3

Ácido 6-cloro-5-[6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indolo-3-carboxílico

Un vial se cargó con 6-cloro-5-[6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (52,5 mg, 0,130 mmol), NaOH acuoso (2 ml, 2 M) y metanol (2 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con HCl acuoso conc. a pH = 6. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo resultante se purificó a través de HPLC prep. para dar el compuesto del título (18,9 mg, 37,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (EN+) 388,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) ppm: 7,96 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,68-3,58 (m, 3H), 3,56-3,50 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,04 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 162

30 Ácido 6-cloro-5-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

6-Cloro-5-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

Un vial se cargó con 1 ml de una solución 0,1 M de 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (100 uM) en dioxano, 150 umol de una solución de ácido (4-isopropilfenil)borónico en dioxano, 200 ul de una solución 1,0 M de carbonato de cesio en agua y dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferrocenopaladio, (2 umol, 0,02 equiv.). El vial se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el vial se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título.

Etapa 2

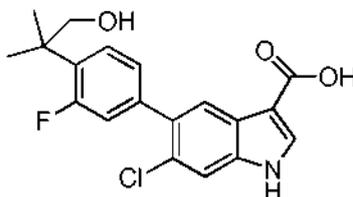
Ácido 6-cloro-5-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Un vial se cargó con 6-cloro-5-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído, 1 ml de acetonitrilo y 500 ul de una solución 1,0M de permanganato potásico en agua. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 30 °C durante 16 h. Después, se añadió bisulfito sódico (72 mg, 1,0 mmol) y la reacción se calentó a 30 °C durante 1 h. Después, la reacción se filtró y el disolvente se retiró al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar el compuesto del título. EM (AP-) 312 (M-H)⁻. TR = 2,378; Columna Xbridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 μm,

Temperatura 50 °C; Fase móvil A = NH₄OH al 0,05 % en agua. Fase móvil B = acetonitrilo al 100 %. Gradiente: Inicial B al 5 %; Tiempo 0,00 min, B al 5 %; Tiempo 0,50 min, B al 5 %; Tiempo 3,40 min, B al 100 %; Tiempo 4,20 min, B al 100 %; Tiempo 4,21 min, B al 5 %; Tiempo 4,70 min, B al 5 %; Caudal, 0,8 ml/min. Volumen de inyección 2 µl. Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD; Modo de ionización API-EN; Polaridad negativa.

5 Ejemplo de referencia 163

Ácido 6-cloro-5-[3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

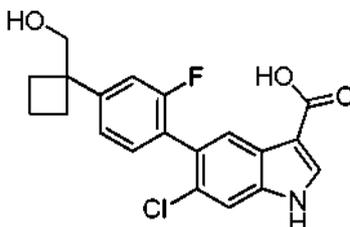


Este se preparó de una manera similar al Ejemplo 142 pero sustituyendo yoduro de metilo en lugar de 1,3-dibromopropano.

- 10 EM(EN⁻): 360,2 (M-H)⁻. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,15 (s a, 1H) 11,98 (s a, 1H) 8,10 (d, 1H) 7,96 (s, 1H) 7,65 (s, 1H) 7,44 (t, 1H) 7,12-7,24 (m, 2H) 4,79 (t, 1H) 3,61 (d, 2H) 1,34 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 164

Ácido 6-cloro-5-[2-fluoro-4-[1-(hidroximetil)ciclobutil]fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



- 15 Etapa 1

(1-(4-Bromo-3-fluorofenil)ciclobutil)metanol

Este se preparó de una manera similar al Ejemplo 137, etapas 2-5, pero partiendo de (4-bromo-3-fluorofenil)acetonitrilo para preparar el compuesto del título.

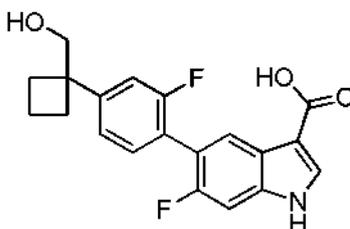
Etapa 2

- 20 Ácido 6-cloro-5-[2-fluoro-4-[1-(hidroximetil)ciclobutil]fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Este se preparó de una manera similar al Ejemplo 137, etapas 6-7, pero partiendo de (1-(4-bromo-3-fluorofenil)ciclobutil)metanol para preparar el compuesto del título (49 mg). EM(EN⁻): 372,4 (M-H)⁻. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,13 (s, 1H), 11,98 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 4,83 (t, 1H), 3,57 (d, 2H), 2,13-2,33 (m, 4H), 1,90-2,10 (m, 1H), 1,57-1,90 (m, 1H).

- 25 Ejemplo de referencia 165

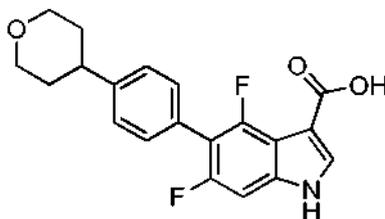
Ácido 6-fluoro-5-[2-fluoro-4-[1-(hidroximetil)ciclobutil]fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



- 30 Este se preparó de una manera similar al Ejemplo 143 usando (1-(4-bromo-3-fluorofenil)ciclobutil)metanol obtenido del Ejemplo 164, etapa 1, para proporcionar el compuesto del título (61 mg). EM(EN⁻): 356,4 (M-H)⁻. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,08 (s, 1H), 11,93 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 4,82 (t, 1H), 3,57 (d, 2H), 2,16-2,29 (m, 4H), 1,94-2,05 (m, 1H), 1,74-1,85 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 166

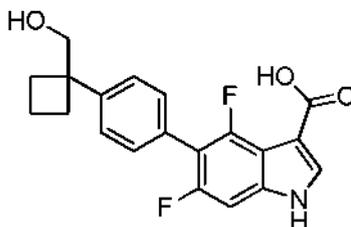
Ácido 4,6-difluoro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



- 5 Este se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, Etapas 5-6, con 4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-pirano y 5-bromo-4,6-difluoro-1H-indolo-3-carbaldehído para dar el compuesto del título (5,9 mg). EM (EN⁺): 358,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención = 2,73 min; Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Modificador: TFA al 0,05 %; Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, PARADA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min; Flujo: 2,0 ml/min.

Ejemplo de referencia 167

- 10 Ácido 4,6-difluoro-5-{4-[1-(hidroximetil)ciclobutil]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico

**Etapas 1**

{1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutil}metanol

- 15 A una mezcla de [1-(4-bromofenil)ciclobutil]metanol (241 mg, 1,00 mmol) en dioxano (5 ml) y carbonato potásico ac. (1,5 ml, 2,0 M) se añadió 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (381 mg, 1,50 mmol), PdCl₂dppf (73,1 mg, 0,100 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 3 minutos y se agitó a 80 °C durante 4 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el
- 20 compuesto del título (106 mg, 36 %) en forma de un sólido pálido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,79 (d, 2H) 7,16 (d, 2H) 3,75 (s, 2H) 2,33 (m, 2H) 2,25 (m, 2H) 2,07 (m, 1H) 1,89 (m, 1H) 1,34 (s, 12H)

Etapas 2

4,6-Difluoro-5-{4-[1-(hidroximetil)ciclobutil]fenil}-1H-indolo-3-carbaldehído

- 25 A una mezcla de {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutil}metanol (106 mg, 0,37 mmol) en 3:1 de tolueno/etanol (3 ml) y carbonato potásico ac. (0,55 ml, 2,0 M) se añadió 5-bromo-4,6-difluoro-1H-indolo-3-carbaldehído (96 mg, 0,37 mmol), PdCl₂dppf (27 mg, 0,037 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 3 minutos y se agitó a 130 grados centígrados en irradiación de microondas durante 30 minutos. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se extrajo con acetato de
- 30 etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó por combi flash para dar el compuesto 15 (34 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 10,03 (s, 1H) 8,14 (s, 1H) 7,41 (d, 2H) 7,28 (d, 2H) 7,19 (d, 1H) 3,75 (s, 2H) 2,37 (m, 4H) 2,11 (m, 1H) 1,91 (m, 1H).

Etapas 3

Ácido 4,6-difluoro-5-{4-[1-(hidroximetil)ciclobutil]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico

- 35 A una solución de 4,6-difluoro-5-{4-[1-(hidroximetil)ciclobutil]fenil}-1H-indolo-3-carbaldehído (34 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y terc-butanol (5 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (700 g, 10,0 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. El clorito sódico (273 mg, 3,00 mmol) y dihidrogenofosfato sódico (360 mg, 3,00 mmol) se disolvieron en agua (5 ml). El extracto acuoso se añadió a la solución orgánica y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La TLC (éter de

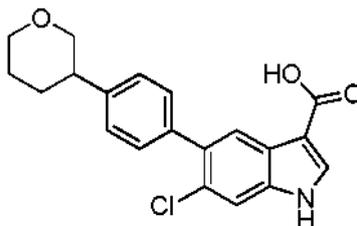
petróleo/acetato de etilo = 1:1) mostró que la reacción estaba completa. Una solución de sulfito sódico se añadió lentamente a la mezcla en agitación. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora. Después, los extractos orgánicos se retiraron a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo de color pardo. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título (15 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 380,0 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,13 (m, 1H), 1,93 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 168

Ácido 6-cloro-5-[4-(tetrahidro-2H-pirano-3-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

10 Etapa 1

5-Bromo-3,4-dihidro-2H-pirano



15 A una solución de 3,4-dihidro-2H-pirano (20,0 g, 0,238 mol) en diclorometano (200 ml) se añadió gota a gota bromo (37,8 g, 0,238 mol, 12,2 ml) en diclorometano (100 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas, después a temperatura ambiente (30 °C) durante 15 horas. Se añadió gota a gota trietilamina (48,0 g, 0,476 mol, 66,0 ml) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente (30 °C) y después se agitó durante 5 horas. Se retiró diclorometano y se añadió éter de petróleo, y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por destilación al vacío (80 °C, 0,02 mmHg) para dar el compuesto del título (6,2 g, 16 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6,60 (s, 1H), 4,00 (t, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,00 (m, 2H)

20 Etapa 2

5-(4-Clorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano

25 Una mezcla de 5-bromo-3,4-dihidro-2H-pirano (1,0 g, 6,13 mmol), ácido (4-clorofenil)borónico (1,05 g, 6,74 mmol), carbonato potásico (2,5 g, 18,4 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (449 mg, 0,613 mmol) y etanol/agua (2/2 ml) en tolueno (10 ml) se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (700 mg, 58,8 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,25 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,03 (t, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,02 (m, 2H)

Etapa 3

3-(4-Clorofenil)tetrahidro-2H-pirano

30 A una solución de 5-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano (350 mg, 1,80 mmol) en acetato de etilo (8 ml) se añadió óxido de platino (41 mg, 0,18 mmol) y la reacción se cargó con un globo de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se filtró y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título en bruto (340 mg, 96,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

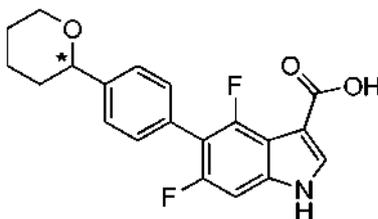
Etapa 4

Ácido 6-cloro-5-[4-(tetrahidro-2H-pirano-3-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

35 Este se preparó de una manera similar al Ejemplo 37, Etapas 3-4, con 3-(4-clorofenil)tetrahidro-2H-pirano para dar el compuesto del título. EM (EN-) 354,1 (M-1)⁻. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,03 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,52 (t, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,84 (m, 3H).

Ejemplos de referencia 169 y 170

Ácido 4,6-difluoro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

5 4-Bromo-2-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-pirano

A una solución de 4-bromobenzaldehído (1,00 g, 5,41 mmol) y 3-buten-1-ol (800 mg, 10,8 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente se añadió bromuro de cinc (II) (25 mg, 0,11 mmol), seguido de ácido bromhídrico al 33 % (2,4 g) en ácido acético (4,9 g, 81 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso, después se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (1,00 g) que contenía un poco de 4-bromobenzaldehído. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,49 (d, 2H) 7,24 (d, 2H) 5,19 (dd, 1H) 4,25 (m, 1H) 4,12 (m, 1H) 3,60 (m, 1H) 2,75 (m, 1H) 2,68 (m, 1H) 2,11 (m, 2H).

Etapa 2

2-(4-Bromofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano

A una solución de 4-bromo-2-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-pirano (320 mg, 1,00 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (304 mg, 2,00 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (150 mg) que contenía alguna impureza de 4-bromobenzaldehído. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,48 (d, 2H) 7,30 (d, 2H) 5,92 (m, 1H) 5,82 (m, 1H) 4,52 (dd, 1H) 4,36 (m, 2H) 2,27 (m, 2H).

Etapa 3

2-(4-Bromofenil)tetrahidrofurano

Una solución de 2-(4-bromofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano (140 mg, 0,586 mmol) en tolueno/etanol (10 ml, v/v = 1/1) se cargó en un frasco de hidrogenación Parr, seguido de cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I) (55 mg, 0,0586 mmol). La mezcla se ajustó a 0,31 MPa (45 psi) de hidrógeno a 80 °C durante una noche. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (50 mg, 35 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,46 (d, 2H) 7,23 (d, 2H) 4,29 (d, 1H) 4,13 (m, 1H) 3,60 (t, 1H) 1,95 (m, 1H) 1,81 (d, 1H) 1,60 (m, 3H) 1,27 (m, 1H).

Etapa 4

30 6-Difluoro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído

Una mezcla de 5,5-dimetil-2-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil]-1,3,2-dioxaborinano (444 mg, 1,62 mmol), 5-bromo-4,6-difluoro-1H-indolo-3-carbaldehído (400 mg, 1,54 mmol), carbonato potásico (638 mg, 4,62 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (44 mg, 0,06 mmol) en dioxano (4,6 ml) y agua (2,3 ml) se agitó a 100 °C durante 3 horas. A la reacción se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo en bruto, que se trituró con (éter de petróleo/MTPE = 1:1), después se filtró para dar el compuesto del título (400 mg, 76,2 %) en forma de un sólido de color rojo y se recogió sin purificación.

Etapa 5

Ácido 4,6-difluoro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico racémico

40 A una solución de 6-difluoro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carbaldehído (400 mg, 1,17 mmol) en acetonitrilo (24 ml), *tert*-butanol (24 ml) y 2-metil-2-buteno (15,6 ml) se añadió una solución de clorito sódico (1,58 g, 23,4 mmol) y dihidrogenofosfato sódico (3,20 g, 23,4 mmol) en agua (24 ml), un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió una solución de sulfito sódico (4,40 g, 35,1 mmol) en agua (10 ml) a la mezcla y se agitó durante 30 minutos. La reacción se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró

para dar un residuo en bruto, que se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar el compuesto del título (80 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (EN+) 357,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,15 (s a, 2H), 8,06 (s, 1H) 7,41 (m, 4H) 7,24 (d, 1H) 4,38 (d, 1H) 4,05 (d, 1H) 3,55 (m, 1H) 1,86 (m, 2H) 1,56 (m, 4H).

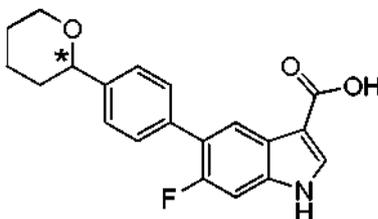
5 Etapa 6

Isómero 1 de ácido 4,6-difluoro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico
Isómero 2 de ácido 4,6-difluoro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Se sometió ácido 4,6-difluoro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico racémico a SFC preparativa. (Columna: OJ (250 mm x 30 mm, 5 μm); Fase móvil: MeOH al 30 %, NH₃H₂O, 60 ml/min 3; Longitud de onda: 220 nm). El pico 1 se aisló como Isómero 1 (Ejemplo 169). Tiempo de retención = 7,491. Columna: Chiralcel OJ-H, D.I. 250 x 4,6 mm, 5 μm. Fase móvil: metanol (DEA al 0,05 %) en CO₂ del 5 % al 40 %. Caudal: 2,35 ml/min. Longitud de onda: 220 nm. EM (EN+) 357,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (s a, 2H), 8,06 (s, 1H) 7,41 (m, 4H) 7,24 (d, 1H) 4,38 (d, 1H) 4,05 (d, 1H) 3,55 (m, 1H) 1,86 (m, 2H) 1,56 (m, 4H). El pico 2 se aisló como Isómero 2 (Ejemplo 170). Tiempo de retención = 8,054. Columna: Chiralcel OJ-H, D.I. 250 x 4,6 mm, 5 μm. Fase móvil: metanol (DEA al 0,05 %) en CO₂ del 5 % al 40 %. Caudal: 2,35 ml/min. Longitud de onda: 220 nm. EM (EN+) 379,9 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (s a, 2H), 8,06 (s, 1H) 7,41 (m, 4H) 7,24 (d, 1H) 4,38 (d, 1H) 4,05 (d, 1H) 3,56 (m, 1H) 1,86 (m, 2H) 1,53 (m, 4H).

Ejemplos de referencia 171 y 172

Ácido 6-fluoro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



20

Etapa 1

Ácido 6-fluoro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico racémico

Este se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 6, Etapas 5-6, con 2-(4-bromofenil)tetrahydrofurano y 5-bromo-6-fluoro-1H-indolo-3-carbaldehído para dar el compuesto del título.

25 Etapa 2

Isómero 1 de ácido 6-fluoro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

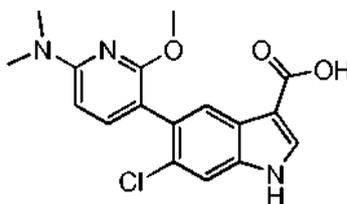
Isómero 2 de ácido 6-fluoro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Se sometió ácido 6-fluoro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico racémico a separación por SFC preparativa (Columna: OJ (250 mm x 30 mm, 5 μm); Fase móvil: MeOH al 35 %, NH₂H₂O, 55 ml/min 2; Longitud de onda: 220 nm). El pico 1 se aisló como Isómero 1 (Ejemplo 171), Tiempo de retención: 9,44 min; Columna: Chiralcel OJ-H, D.I. 250 x 4,6 mm, 5 μm; Fase móvil: metanol (DEA al 0,05 %) en CO₂ del 5 % al 40 %; Caudal: 2,5 ml/min; Longitud de onda: 220 nm. EM (EN+) 340,0 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,04 (s, 1H) 8,03 (d, 1H) 7,50 (m, 2H) 7,43 (m, 2H) 7,37 (d, 1H) 4,38 (d, 1H) 4,05 (d, 1H) 3,57 (m, 1H) 1,87 (m, 2H) 1,55 (m, 4H).

El pico 2 se aisló como Isómero 2 (Ejemplo 172), Tiempo de retención: 9,66 min; Columna: Chiralcel OJ-H, D.I. 250 x 4,6 mm, 5 μm; Fase móvil: metanol (DEA al 0,05 %) en CO₂ del 5 % al 40 %; Caudal: 2,5 ml/min; Longitud de onda: 220 nm. EM (EN+) 340,0 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,04 (s, 1H) 8,03 (d, 1H) 7,50 (m, 2H) 7,43 (m, 2H) 7,37 (d, 1H) 4,38 (d, 1H) 4,05 (d, 1H) 3,57 (m, 1H) 1,87 (m, 2H) 1,55 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 173

Ácido 6-cloro-5-[6-(dimetilamino)-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indolo-3-carboxílico



40

Etapa 1

5-Bromo-6-metoxi-*N,N*-dimetilpiridin-2-amina

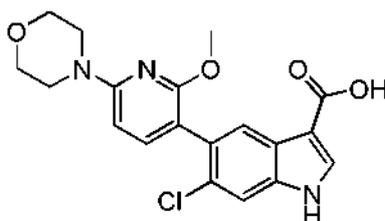
Este se preparó de una manera similar al Ejemplo 161, etapa 1, con dimetilamina para dar el compuesto del título.

Etapa 2

5 Ácido 6-cloro-5-[6-(dimetilamino)-2-metoxipiridin-3-il]-1H-indolo-3-carboxílico

Este se preparó de una manera similar al Ejemplo 161, etapas 2-3, con 5-bromo-6-metoxi-*N,N*-dimetilpiridin-2-amina para dar el compuesto del título. EM (EN+) 346,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,94 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,11 (s, 6H),**Ejemplo de referencia 174**

10 Ácido 6-cloro-5-[2-metoxi-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

4-(5-Bromo-6-metoxipiridin-2-il)morfolina

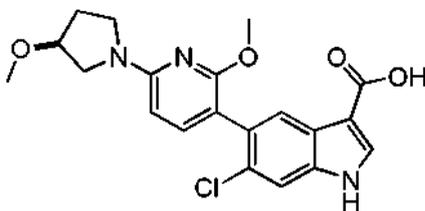
Este se preparó de una manera similar al Ejemplo 161, etapa 1, con morfolina para dar el compuesto del título.

15 Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-[2-metoxi-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1H-indolo-3-carboxílico

Este se preparó de una manera similar al Ejemplo 161, etapas 2-3, con 4-(5-bromo-6-metoxipiridin-2-il)morfolina para dar el compuesto del título. EM (EN+) 388,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,93 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,48 (m, 4H).20 **Ejemplo de referencia 175**

Ácido 6-cloro-5-[2-metoxi-6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]piridin-3-il]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

3-Bromo-2-metoxi-6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]piridina

25 Este se preparó de una manera similar al Ejemplo 161, etapa 1, con (S)-3-metoxipirrolidina para dar el compuesto del título.

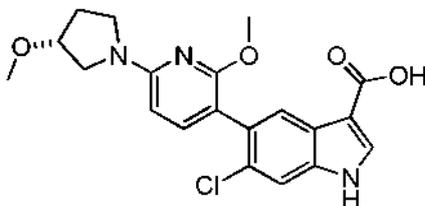
Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-[2-metoxi-6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]piridin-3-il]-1H-indolo-3-carboxílico

30 Este se preparó de una manera similar al Ejemplo 161, etapas 2-3, con 3-bromo-2-metoxi-6-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]piridina para dar el compuesto del título. EM (EN+) 401,8 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,90 (s a, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,08 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 176

Ácido 6-cloro-5-{2-metoxi-6-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]piridin-3-il}-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

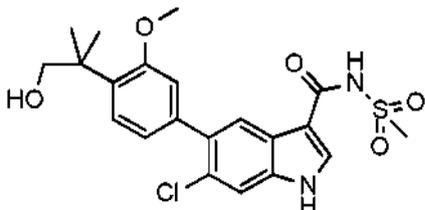
5 3-Bromo-2-metoxi-6-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]piridina

Este se preparó de una manera similar al Ejemplo 161, etapa 1, con (R)-3-metoxipirrolidina para dar el compuesto del título.

Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-{2-metoxi-6-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]piridin-3-il}-1H-indolo-3-carboxílico

- 10 Este se preparó de una manera similar al Ejemplo 161, etapas 2-3, con 3-bromo-2-metoxi-6-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]piridina para dar el compuesto del título. EM (EN+) 401,8 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,88 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,07 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 177

15

6-Cloro-5-[4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxifenil]-N-(metilsulfonyl)-1H-indolo-3-carboxamida

Etapa 1

5-Bromo-6-cloro-N-(metilsulfonyl)-1H-indolo-3-carboxamida

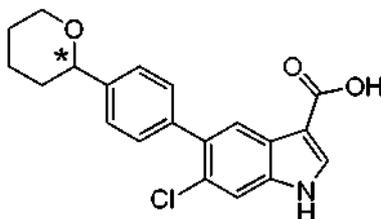
- 20 A una mezcla de 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído (445 mg, 1,72 mmol), bis(*terc*-butilcarbonilo)iodobenceno (961 mg, 2,30 mmol) en acetato de isopropilo (2 ml) se añadió metanosulfonamida (111 mg, 1,15 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió bis[rodio(ácido α,α,α',α'-tetrametil-1,3-bencenodipropiónico)] (18,3 mg, 0,0230 mmol) y se calentó a 50 °C durante 2 h. La reacción se filtró y el sólido recogido (245 mg) se identificó como una mezcla del compuesto del título y 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído. La mezcla se llevó hacia adelante sin purificación adicional.

25 Etapa 2

- 30 Un matraz de fondo redondo se cargó con una mezcla 1:1 de 5-bromo-6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído y 5-bromo-6-cloro-N-(metilsulfonyl)-1H-indolo-3-carboxamida (96 mg, 0,27 mmol) como se preparó en la 1, 2-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-metoxifenil]-2-metilpropan-1-ol (40 mg, 0,14 mmol) (preparado a partir de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ol de una manera similar al Ejemplo 8, Etapa 4), una solución de carbonato potásico (2,0 M, 0,27 ml), tolueno (0,75 ml), etanol (0,28 ml) y THF (0,28 ml) se desgasificó después con nitrógeno durante 5 minutos. Después, se añadió Pd(dppf)Cl₂ y la reacción se calentó a 110 °C durante 3 horas. Después, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo x 3. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. Después, el residuo en bruto se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de amonio (8,0 mg). EM(EN-): 449,1 (M-H)⁻. Tiempo de retención de HPLC: 1,86 min, Waters XBridge C18, 5 μm, 4,6 x 50 mm, NH₄OH al 0,03 %, gradiente de acetonitrilo al 5-95 % en agua durante 4,0 min, parada a acetonitrilo al 95 % en agua a 5,0 min, flujo 2,0 ml/min.
- 35

Ejemplos de referencia 178 y 179

Ácido 6-cloro-5-[4-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Ácido 6-cloro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico, Etapa 1

5 6-Cloro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo racémico

Este se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 37, Etapa 3, usando 2-(4-bromofenil) tetrahidro-2H-pirano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,01 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,58 (s, 1H) 7,41 (s, 4H) 4,40 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,86 (s, 3H) 3,68 (t, 1H), 1,92 (m, 2H) 1,71 (m, 4H).

Etapa 2

10 6-Cloro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Se sometió 6-cloro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo racémico a SFC quiral preparativa. Columna: Chiralpak AD-H, D.I. 250 x 4,6 mm, 5 um. Fase móvil: metanol (DEA al 0,05 %) en CO₂ del 5 % al 40 %. Caudal: 2,35 ml/min. Longitud de onda: 220nm. El pico 1 se aisló como Isómero 1. Tiempo de retención = 8,928 minutos; Columna: Chiralpak AD-H, D.I. 250 x 4,6 mm, 5 um. Fase móvil: metanol (DEA al 0,05 %) en CO₂ del 5 % al 40 %. Caudal: 2,35 ml/min. Longitud de onda: 220nm, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,11 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,54 (s, 1H) 7,47 (d, 2H) 7,43 (d, 2H) 4,40 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,90 (s, 3H) 3,66 (t, 1H), 1,92 (m, 2H) 1,71 (m, 4H). El pico 2 se aisló como Isómero 2. Tiempo de retención = 9,311 minutos; Columna: Chiralpak AD-H, D.I. 250 x 4,6 mm, 5 um. Fase móvil: metanol (DEA al 0,05 %) en CO₂ del 5 % al 40 %. Caudal: 2,35 ml/min. Longitud de onda: 220 nm. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,11 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,54 (s, 1H) 7,47 (d, 2H) 7,43 (d, 2H) 4,40 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,90 (s, 3H) 3,66 (t, 1H), 1,92 (m, 2H) 1,71 (m, 4H).

Etapa 3

Ácido 6-cloro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico, Isómero 1

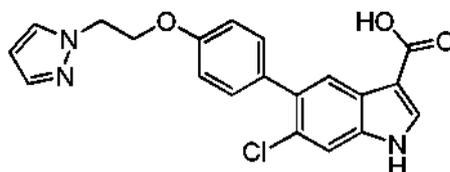
Este se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 37, Etapa 4, usando 6-cloro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo, Isómero 1 de la etapa 2, para dar el compuesto del título, Ejemplo 178. Tiempo de retención = 7,119; Columna: IC, D.I. 250 x 4,6 mm, 5um. Fase móvil: etanol (DEA al 0,05 %) en CO₂ del 5 % al 40 %. Caudal: 2,35 ml/min. Longitud de onda: 220nm. EM (EN+) 337,9 (M-H₂O)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,56 (s, 1H) 7,41 (s, 4H) 4,43 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,68 (m, 1H) 1,94 (m, 2H), 1,70 (m, 4H).

Ácido 6-cloro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico, Isómero 2

Este se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 37, Etapa 4, usando 6-cloro-5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil]-1H-indolo-3-carboxilato de metilo, Isómero 2 de la etapa 2, para dar el compuesto del título, Ejemplo 179. Tiempo de retención = 7,343; Columna: IC, D.I. 250 x 4,6 mm, 5um. Fase móvil: etanol (DEA al 0,05 %) en CO₂ del 5 % al 40 %. Caudal: 2,35 ml/min. Longitud de onda: 220nm. EM (EN+) 337,9 (M-H₂O)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,03 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,57 (s, 1H) 7,41 (s, 4H) 4,43 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,68 (m, 1H) 1,94 (m, 2H), 1,70 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 180

Ácido 6-cloro-5-[4-[2-(1H-pirazol-1-il)etoxi]fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

1-[2-(4-Bromofenoxi)etil]-1H-pirazol

5 La mezcla de 1-bromo-4-(2-bromoetoxi)benceno (1,00 g, 3,57 mmol), pirazol (0,360 g, 5,36 mmol) y carbonato de cesio (1,75 g, 5,36 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (1,0 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,56 (d, 1H) 7,54 (d, 1H) 7,35 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 6,26 (m, 1H), 4,53 (t, 2H), 4,30 (t, 2H).

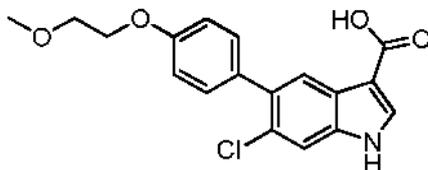
Etapa 2

10 Ácido 6-cloro-5-[4-[2-(1H-pirazol-1-il)etoxi]fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Este se realizó de una manera similar al Ejemplo 37, Etapas 3-4, usando 1-[2-(4-bromofenoxi)etil]-1H-pirazol para dar 52 mg del compuesto del título. EM (EN+): 382,1 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,13 (s, 1H) 11,95 (s, 1H) 8,08 (s, 1H) 7,93 (s, 1H) 7,83 (m, 1H), 7,62 (s, 1H) 7,49 (m, 1H) 7,35 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 6,27 (m, 1H), 4,53 (t, 2H), 4,40 (t, 2H).

15 **Ejemplo de referencia 181**

Ácido 6-cloro-5-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

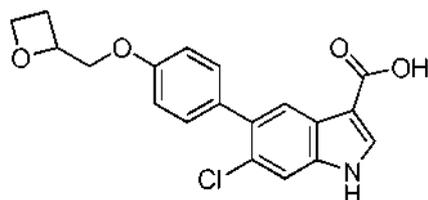
1-Bromo-4-(2-metoxietoxi)benceno

20 Se suspendió carbonato potásico (2,4 g, 17,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml). Se añadieron secuencialmente 4-bromofenol (1,00 g, 5,78 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (0,964 g, 6,94 mmol) en la reacción y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para dar el compuesto del título (1,3 g, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo.

25 Etapa 2

Ácido 6-cloro-5-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Este se realizó de una manera similar al Ejemplo 37, Etapas 3-4, usando 1-bromo-4-(2-metoxietoxi)benceno para dar 108 mg del compuesto del título. EM (EN+): 345,9 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) ppm 8,03 (s, 1H) 8,01 (s, 1H) 7,58 (s, 1H) 7,38 (d, 2H) 7,02 (d, 2H) 4,19 (m, 2H) 3,73-3,85 (m, 2H) 3,47 (s, 3H).

30 **Ejemplo de referencia 182**

Ácido 6-cloro-5-[4-(oxetan-2-ilmetoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Etapa 1

4,4,5,5-Tetrametil-2-[4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]fenil]-1,3,2-dioxaborolano

35 Un vial se cargó con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (220 mg, 1,00 mmol), (3-metiloxetan-3-il)metanol (122 mg, 1,20 mmol), trifenilfosfina (353 mg, 1,50 mmol) y tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 15 min en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (300 mg, 1,50 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó a 50 °C durante 17 h. La mezcla se diluyó con

acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (sulfato sódico) y se concentró para dar el producto en bruto (900 mg) en forma de una goma de color amarillo, que se purificó a través de cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto del título (263 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco.

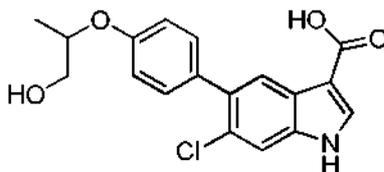
Etapa 2

5 Ácido 6-cloro-5-[4-(oxetan-2-ilmetoxi)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico

Este se preparó de una manera similar al Ejemplo 43, Etapa 1-2, con 4,4,5,5-tetrametil-2-{4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]fenil}-1,3,2-dioxaborolano para dar 8,5 mg del compuesto del título. EM (EN+): 380,1 (M+Na). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,95 (s a, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 5,05 (m, 1H), 4,47-4,60 (m, 2H), 4,11-4,26 (m, 2H) 2,67-2,78 (m, 1H) 2,53-2,62 (m, 1H).

10 **Ejemplo de referencia 183**

Ácido 6-cloro-5-{4-[(1-hidroxiopropan-2-il)oxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

Metanosulfonato de 1-(tritoloxi)propan-2-ilo

- 15 A una solución de propano-1,2-diol (4,00 g, 52,0 mmol) en diclorometano seco (50 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de tritilo (15 g, 0,052 mol), *N,N*-dimetilaminopiridina (0,82 g, 6,8 mmol) y trietilamina (13,13 g, 1,33 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (6,36 g, 56,0 mmol) a 0 °C. Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml)
- 20 y ácido clorhídrico 1 N (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar un producto en bruto, que se purificó en una columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 8:1 a 10:1) para dar el compuesto del título (15 g) en forma de un aceite viscoso, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2

25 1-Yodo-4-[[1-(tritoloxi)propan-2-il]oxi]benceno

- Una solución de carbonato potásico (0,63 g, 4,5 mmol) en dimetilformida (10 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 min a 75 °C. Se añadió 4-yodofenol (0,55 g, 2,5 mmol) a la mezcla y la solución se purgó con nitrógeno durante 10 min más. A la mezcla de reacción se añadió metanosulfonato de 1-(tritoloxi)propan-2-ilo (1,00 g, 2,53 mmol) y se agitó durante 24 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para dar el compuesto del título (600 mg, 46 %) en forma de un aceite incoloro.
- 30

Etapa 3

2-(4-Yodofenoxi)propan-1-ol

- 35 A una solución de 1-yodo-4-[[1-(tritoloxi)propan-2-il]oxi]benceno (350 mg, 0,67 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por combiflash (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 a 4:1) para dar el compuesto del título (100 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 7,55 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 1,96 (t, 1H), 1,25 (d, 3H).
- 40

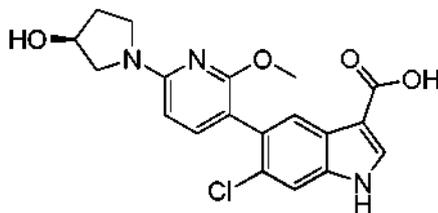
Etapa 4

Ácido 6-cloro-5-{4-[(1-hidroxiopropan-2-il)oxi]fenil}-1H-indolo-3-carboxílico

- Este se realizó de una manera similar al Ejemplo 37, Etapas 3-4, usando 2-(4-yodofenoxi)propan-1-ol para dar 24 mg del compuesto del título. EM (EN+): 368,1 (M+Na). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,54 (s a, 1H) 8,18 (s a, 1H) 7,87 (s, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,31 (d, 2H) 6,99 (d, 2H) 4,92 (s a, 1H) 4,41-4,52 (m, 1H) 3,45-3,65 (m, 2H) 1,25 (d, 3H).
- 45

Ejemplo de referencia 184

Ácido 6-cloro-5-{6-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-2-metoxipiridin-3-il}-1H-indolo-3-carboxílico

**Etapa 1**

5 (3S)-1-(6-Metoxipiridin-2-il)pirrolidin-3-ol

A una solución de 2-cloro-6-metoxipiridina (1,966 g, 3,750 mmol) y (3S)-pirrolidin-3-ol disponible en el mercado (1,437 g, 16,50 mmol) en tetrahidrofurano/metanol (137 ml/6,7 ml) se añadió Pd₂(dba)₃ (62,2 mg, 0,0688 mmol), BippyPhos (139,2 mg, 0,2750 mmol) e hidróxido potásico (1,16 g, 20,6 mmol, microgránulos al 88 %). Después, la reacción se purgó con nitrógeno durante 2 minutos y se agitó a 70 °C durante 18 horas. La reacción se filtró, se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio, se ajustó a pH = 7-8 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con diclorometano (100 ml x 2) y acetato de etilo (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo, 0-25 %, para dar el compuesto del título (1,65 g, 62 %) en forma de una goma de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

15 **Etapa 2**

(3S)-1-(5-Bromo-6-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-3-ol

A una solución de (3S)-1-(6-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-3-ol (1,6 g, 8,24 mmol) en cloroformo (90 ml), se añadió N-bromosuccinimida (1,47 g, 8,24 mmol) a 0 °C con un baño de hielo. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente (8 °C) durante 5 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo) mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se evaporó para retirar cloroformo, se disolvió en DCM (20 ml) y se diluyó con agua (15 ml). La mezcla resultante se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (25 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo, 0-25 %, para dar el compuesto del título (187 mg, 8,5 %) en forma de una goma de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 7,46 (d, 1H) 5,77 (d, 1H) 4,44-4,59 (m, 1H) 3,92 (s, 3H) 3,37-3,61 (m, 4H) 1,96-2,24 (m, 3H).

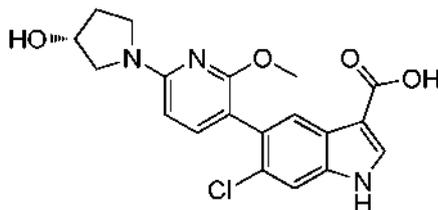
Etapa 3

Ácido 6-cloro-5-{6-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-2-metoxipiridin-3-il}-1H-indolo-3-carboxílico

Este se preparó de una manera similar al Ejemplo 161, etapas 2-3, con (3S)-1-(5-bromo-6-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-3-ol para dar 30,3 mg del compuesto del título. EM (EN⁺) 387,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) ppm 11,44 (s a, 1H) 7,98 (s, 1H) 7,94 (s, 1H) 7,54 (s, 1H) 7,30 (d, 1H) 6,06 (d, 1H) 4,51-4,59 (m, 1H) 3,85 (s, 3H) 3,50-3,72 (m, 4H) 2,13-2,25 (m, 1H) 2,00-2,12 (m, 1H). Tiempo de retención: 1,829; Columna: Chiralpak AD-3, D.I. 50 x 4,6 mm, in 3 um; Fase móvil: iso-propanol (DEA al 0,05 %) en CO₂ del 5 % al 40 %; Caudal: 4 ml/min; Longitud de onda: 220 nm.

Ejemplo de referencia 185

Ácido 6-cloro-5-{6-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-2-metoxipiridin-3-il}-1H-indolo-3-carboxílico



Este se preparó de una manera similar al Ejemplo 184, usando (3R)-pirrolidin-3-ol como material de partida para proporcionar 39,2 mg del compuesto del título. EM (EN⁺) 387,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) ppm 11,43 (s a, 1H) 7,98 (s, 1H) 7,94 (s, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,31 (d, 1H) 6,05 (d, 1H) 4,52-4,58 (m, 1H) 3,86 (s, 3H) 3,50-3,71 (m, 4H) 2,12-2,24 (m, 1H) 2,00-2,11 (m, 1H). Tiempo de retención: 1,999; Columna: Chiralpak AD-3, D.I. 50 x 4,6 mm, in 3 um; Fase móvil: iso-propanol (DEA al 0,05 %) en CO₂ del 5 % al 40 %; Caudal: 4 ml/min; Longitud de onda: 220 nm.

Ensayo bioquímico de AMPK *in vitro*

Expresión y purificación de AMPK:

Se diseñó una construcción de expresión de AMPK tricistrónico que incluía marcos de lectura abiertos que codifican las subunidades γ , β y α de longitud completa de la AMPK humana con un sitio de unión al ribosoma (RBS) delante de cada región de codificación y se subclonó en el vector de expresión pET-14b (Novagen Madison, Wisconsin) usando técnicas de biología estándar. La construcción tricistrónica de AMPK se transformó en *E. coli* BL21-CodonPlus™ cepa (DE3)-RIPL (Stratagene) y los transformantes se seleccionaron en placas de agar LB (Luria-Bertani) con ampicilina (100 μ g/ml). Se inocularon 10 litros de medio LB (MP Biomedical LB caldo #11-3002-032) que contenía 100 μ g/ml de carbenicilina con 100 ml de cultivo *E. coli* en matraz de agitación (BL-21, pET-14b, AMPK 111) en un biorreactor BF4 de volumen de trabajo 10 l (New Brunswick Scientific Co.) a 37 °C, 600 rpm, 6l/minutos de aireación. Se realizaron mediciones de la densidad óptica de la muestra en un espectrofotómetro UltroSpec 2000 (Pharmacia Biotech) a 600 nm. Cuando la densidad celular alcanzó ~ 0,9 DO, la temperatura se redujo a 18 °C y el cultivo se indujo a 18 °C con isopropiltiogalactósido 0,1 mM (IPTG). La pasta celular se recogió a ~ 18 horas después de la inducción mediante centrifugación en flujo continuo refrigerado (Heraeus, rotor # 8575) a 15.000 rpm a 4 °C. Los sedimentos celulares se dividieron en alícuotas en cuatro porciones, se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C hasta su purificación. Para la purificación, la pasta celular congelada se descongeló y se resuspendió en 50 ml de tampón de lisis (Tris 50 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, glicerol al 10 %, Tris-2-carboxietilfosfina 2 mM (TCEP), imidazol 20 mM y Triton X-100 al 0,001 %). Después de la sonicación, el material insoluble se eliminó por centrifugación a 15.000 rpm en una centrifugadora Sorvall® RC5 plus durante 30 minutos a 4 °C y el sobrenadante se cargó en una columna HisTrap™ HP de 5 ml (GE Healthcare, Piscataway, NJ) y se lavó con cinco volúmenes de columna de tampón de lisis. Las proteínas unidas se eluyeron usando un tampón de elución que contenía imidazol 300 mM. Las fracciones que contenían subunidades de AMPK se agruparon basándose en un análisis SDS-PAGE 10 % y se dializaron durante la noche en tampón de diálisis (Tris 50 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, glicerol al 10 %, TCEP 2 mM, y Triton X-100 al 0,001 %). La AMPK purificada se fosforiló en su bucle de activación Thr 172 incubando el complejo de AMPK 1,0 μ M en presencia de CaMKK β 200 nM (proteína quinasa β dependiente de calmodulina obtenida de la Universidad de Dundee) en tampón de fosforilación durante 30 minutos a 30 °C. El complejo de AMPK fosforilado se purificó de nuevo en columna HisTrap™ HP como antes, se dializó durante la noche en tampón de diálisis. El complejo de AMPK fosforilado se purificó adicionalmente mediante cromatografía de filtración en gel con una columna Superdex 200 HiLoad 16/60 (GE Healthcare) en tampón SEC (Tris 50 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, glicerol al 10 %, TCEP 2 mM, y Triton X-100 al 0,001 %). Las muestras finales se almacenaron a -20 °C con glicerol al 25 %.

Expresión y purificación de PP2A:

Se clonó la subunidad catalítica recombinante de proteína fosfatasa 2A humana (PP2A C, 309 aa, NM_004156.2) en el vector de expresión pFastBac HT-A y se expresó en células de insecto (Sf9) con un marcador en N-terminal 10X-His. Las células Sf9 se cultivaron en medio SFM SF-900-III (Invitrogen # 12658-027) en un biorreactor desechable de celda celular (GE Healthcare # CB0050L10-02) a 27 °C bajo una aireación de 0,3 l/min. Se retiraron alícuotas de 2 x 1 ml de células de insecto infectadas con baculovirus (BIIC1), conservadas a una temperatura de -80 °C, se descongelaron rápidamente y se utilizaron para infectar 20 litros de células Sf-9 de fase logarítmica a una densidad celular viable $-1,5 \times 10^6$ a una viabilidad > 95 %. El tiempo de cosecha (72 horas después de la infección) se indicó por el porcentaje de viabilidad celular (a 85-90 %) y el aumento del diámetro celular (3-4 μ m). La pasta celular se recogió mediante centrifugación en flujo continuo refrigerado a 3500 xg (modelo Heraeus/Thermo Scientific Centifuge 28rs y rotor # 8575), se alícuotó, se congeló instantáneamente en nitrógeno líquido y se almacenó a -80 °C. Para la purificación, la pasta celular se resuspendió en 500 ml de tampón de lisis (Tris 50 mM pH 8,0, NaCl 150 mM, imidazol 25 mM glicerol al 10 %, MgCl₂ 2 mM, TCEP 2 mM + cóctel de inhibidor de la proteasa. Tras la lisis, se eliminó el residuo celular mediante centrifugación a 36 K xg durante 1 hora. Se filtró el sobrenadante resultante a 0,2 micrómetros antes de aplicarlo a una columna IMAC cargada con níquel de 1 ml (HisTrap, GE). La resina unida se lavó hasta la línea de base con 50 CV de Tris 50 mM a pH 8,0, NaCl 150 mM, imidazol 25 mM glicerol al 10 %, MgCl₂ 2 mM, TCEP 2 mM antes de eluir sobre un gradiente de 20 CV hasta 100 % con un tampón de lavado que contenía imidazol 500 mM. Las fracciones reunidas que contenían PP2A se combinaron y diluyeron 10x con Tris 50 mM a pH 8,0, glicerol al 10 %, TCEP 1 mM y se aplicó a una resina AIEX de 1 ml (HiTrap QFF, GE). La resina unida se lavó con tampón de dilución y se eluyó PP2A sobre 20 CV en un gradiente hasta 100 % de 50 CV con pH 8,0, NaCl 500 mM, glicerol al 10 %, TCEP 1 mM y se diluyó adicionalmente a 1:1 con Tris 50 mM pH 8,0, NaCl 150 mM, glicerol al 10 %, y tampón TCEP 1 mM.

Perfil bioquímico de activadores de AMPK por

La CE₅₀ bioquímica (concentración semimáxima requerida para la activación completa) de los compuestos para la activación de AMPK se evaluó mediante ensayo basado en ³³P utilizando péptido SAMS (comercialmente disponible) derivado de ACC-1. Se añadieron 20 μ l de AMPK fosforilada diluida en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, EGTA 1 mM, MgCl₂ 10 mM, DDT 0,25 mM, 0,01 % de Tween-20, BSA al 0,01 % (pH 7,5)) a placas de 384 pocillos que contenían 1 μ l de compuesto de ensayo. Después de una incubación a temperatura ambiente de quince minutos, se añadieron 10 μ l de proteína fosfatasa PP2A a la placa para desfosforilar pThr172 de AMPK. Después de la incubación durante 90 minutos, se añadieron a la placa 10 μ l de mezcla de sustrato que contenía ácido okadaico

ES 2 637 238 T3

41 nM, péptido SAMS 82 μ M, ATP 82 μ M y cantidades trazadoras (6,8 nM) de ATP que contenía 33 P. La reacción se terminó tras 60 minutos de incubación a temperatura ambiente mediante la adición de 15 μ l de 2 % de H_3PO_4 . Posteriormente, se transfirieron 45 μ l de la mezcla de reacción a placas de filtro Millipore MZPH de 384 pocillos (MZPHNO50) pretratadas con 25 μ l de H_3PO_4 al 2 % y las placas se lavaron tres veces con tampón de ensayo. Se añadieron 20 μ l de fluido de centelleo Ready Safe a placas secas seguido de detección en el detector Trilux. Los recuentos de los pocillos basales (enzima, diluyente, PP2A y sustrato) se restaron de cada pocillo. Los recuentos se expresaron como un % de pocillos de control positivo (enzima, activador alostérico o AMP, PP2A y sustrato). Los valores de CE_{50} se determinaron a partir de estos datos usando un algoritmo de ajuste de 4 parámetros y se presentan en la Tabla 1.

5

10

Tabla 1

Ejemplo o número de ejemplo de referencia	CE_{50} nM	n	% Máximo
1	4,2	3	83
2	64,7	1	88
3	458,6	3	82
4	71,0	3	62
5	35,7	2	78
6	17,3	1	61
7	671,3	3	78
8	219,7	1	94
9	71,2	3	81
10	69,9	3	91
11	554,1	3	73
12	42,5	1	82
13	6,9	1	73
14	150,5	1	100
14A	100,7	1	101
14B,	118,2	1	91
15	631,9	3	92
16	412,3	3	114
17	125,8	1	107
18	181,5	2	92
19	383,3	2	96
20	53,6	1	62
21	93,5	3	86
22	13,7	2	122
23	16,0	1	88
24	252,3	3	91
25	111,1	2	78
26	124,5	3	74
27	36,9	2	107
28	1077	3	98
29	382,9	2	101
30	30,0	3	92
31	130	3	104
32	570,2	1	97
33	85,3	5	83
34	315,3	1	122
35	74,2	4	72
36	7,1	1	70
37	247,8	1	81
38	106,2	1	93
39	11,1	1	75
40	821	3	78
41	9,6	1	62
42	21,8	3	65
43	1,7	1	68
44	85,0	1	78
45	224,8	3	94
47	65,3	3	96
48	110,5	3	89
50	203,8	2	79
51	320,2	2	93

ES 2 637 238 T3

(Continuación)

Ejemplo o número de ejemplo de referencia	CE ₅₀ nM	n	% Máximo
52	38,1	3	91
53	22,0	2	120
54	32,5	1	74
56	333,5	2	137
57	64,5	3	107
58	89,2	1	107
59	133	1	75
60	7,8	4	65
61	2,3	1	57
62	33,3	1	74
63	432,5	3	89
64	169,4	3	82
65	134,6	3	103
66	26,9	4	98
67	2,4	1	112
68	4,3	1	117
69	263,6	1	74
70	77,5	1	106
71	14,0	1	75
72	4,3	1	107
73	790,1	3	118
74	44,3	1	110
75	0,5	1	91
76	271,1	1	104
77	207	3	89
78	1995	3	68
79	103,9	3	102
80	181,9	2	108
81	182,5	3	97
82	215,7	3	86
83	819	3	108
84	343,6	3	72
86	99,2	3	99
87	69,5	3	112
88	58,1	2	78
89	65,4	3	99
90	372,3	2	120
91	695,4	3	101
94	17,9	1	92
95	830,4	2	91
96	58,1	3	83
97	202	4	94
98	1045	2	83
99	38,5	3	94
100	189,6	2	80
101	1,8	3	61
102	33,7	3	79
103	8,3	2	80
104	36,5	3	88
105	122,3	1	84
106	73,0	2	94
107	43,5	2	60
108	94,4	2	92
109	82,3	2	94
110	205,8	1	90
111	174,6	3	12
112	1316	1	80
113	344,5	3	100
114	36,8	2	94
115	27,0	2	95
116	47,8	2	104

ES 2 637 238 T3

(Continuación)

Ejemplo o número de ejemplo de referencia	CE ₅₀ nM	n	% Máximo
117	90,2	2	107
118	169,1	1	125
119	44,8	2	97
120	52,4	2	88
121	369,2	3	102
122	160,3	2	75
123	100,4	1	57
124	93,8	2	93
125	132,5	2	90
126	26,8	2	110
127	17,2	1	81
128	19,8	3	70
130	304,8	3	100
131	17,9	2	95
132	482,7	1	46
134	82,8	1	16
135	6,5	4	82
136	39,3	2	100
138	40,4	1	117
139	72,8	3	84
142	21,5	3	92,9
143	17,67	2	193,8
144	236,3	1	118,7
145	57,91	2	65,15
146	35,26	1	119
147	10,14	1	131,5
148	6,56	1	119,1
149	76,92	2	88,86
150	165	1	111,7
151	37,82	1	103,8
152	16,75	1	111,6
153	136,9	1	112,3
154	28,31	1	104,8
155	47,79	1	126,9
156	31,9	3	98,88
157	50,12	3	96,1
158	125	1	146,1
159	47,83	1	98,63
160	17,3	1	118,3
161	8,328	2	92,94
162	192	1	123
163	16,15	1	98,21
163	10,31	1	112,4
164	17,51	1	141,6
165	31,9	1	159,2
166	129,4	2	107,1
167	9,33	2	143,1
168	170,7	4	108,6
169	7,063	1	116
170	33,95	1	100,2
171	32,9	2	69,2
172	10,96	1	101,1
173			
174	15,3	3	49,4
175	22,6	3	78,2
176	5,6	2	62,4
177	62,3	2	110,9
178	2,602	1	74,92
179	14,21	1	90,21
180	11,6	3	76,2
181	16,9	2	81,4

(Continuación)

Ejemplo o número de ejemplo de referencia	CE ₅₀ nM	n	% Máximo
182	19	1	80
183	28,1	2	87,3

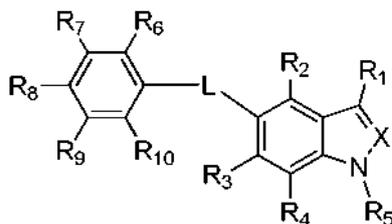
Ensayo con podocitos humanos

5 Los podocitos humanos inmortalizados acondicionados se sembraron a una densidad de 10^4 células/pocillo sobre una placa de 24 pocillos revestidos con colágeno I y se dejaron diferenciar a 37 °C durante 7-10 días en medio RPMI libre de glucosa con FBS al 10 % y el medio se reemplazó con medio fresco cada dos días. Tras la diferenciación, las células se trataron con los compuestos de ensayo (AICAR 1 mM y Ej 1) en RPMI libre de suero con glucosa 30 mM. El medio en los pocillos de control negativo se reemplazó con RPMI libre de suero que contenía glucosa 30 mM y 0,2 % y el medio en pocillos de control positivo se reemplazó con RPMI libre de suero que contenía glucosa 30 mM y DMSO. Después de 48 horas, la muerte celular apoptótica se evaluó utilizando ELISA Cell Death (Roche, Inc) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En resumen, los podocitos se lisaron en tampón de lisis proporcionado en el kit, seguido de centrifugación durante 10 minutos a 200 x g. Se añadieron 20 µl del sobrenadante a placas de microtitulación recubiertas con estreptavidina, seguido de incubación con anticuerpos anti-histona y anti-ADN peroxidasa marcados con biotina durante 2 horas. Después de la incubación y el lavado, se desarrolló el color utilizando el sustrato proporcionado a los pocillos. Se midió la absorbancia a 405 nm. Las células paralelas se lisaron con tampón de lisis celular (Cell Signaling Technology), se separaron en geles de SDS-PAGE de gradiente 4-12 % (Invitrogen), se transfirieron a membrana de nitrocelulosa y se sondaron usando anticuerpos específicos de AMPK alfa fosfo-T172, AMPK alfa total, fosfo - 79 acetil - CoA - carboxilasa, y acetil-CoA-carboxilasa.

10
 15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (II)



Fórmula (II)

5 en la que

X es CH;

L es un enlace;

R₁ es -C(O)OR_A;

R_A es H;

10 R₂ es H o F;

R₃ es Cl, F o CN;

R₄ y R₅ son H;

R₆ y R₇ son independientemente H, F o metoxi;

R₉ y R₁₀ son H; y

15 R₈ es cicloalquilo (C₃-C₈), en el que el cicloalquilo (C₃-C₈) es ciclobutilo sustituido con hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es

ácido 6-cloro-5-(4-(1-hidroxiciclobutil)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico;

ácido 6-fluoro-5-(4-(1-hidroxiciclobutil)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico;

20 ácido 4,6-difluoro-5-(4-(1-hidroxiciclobutil)fenil)-1H-indolo-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-5-[2-fluoro-4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico;

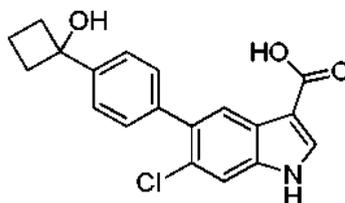
ácido 6-cloro-5-[3-fluoro-4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-5-[4-(1-hidroxiciclobutil)-3-metoxifenil]-1H-indolo-3-carboxílico; o

25 ácido 6-cloro-5-[4-(trans-3-hidroxiciclobutil)fenil]-1H-indolo-3-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 4. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento o la prevención de la enfermedad renal crónica, la nefropatía diabética, la lesión renal aguda o la enfermedad renal poliquística en un mamífero, particularmente un ser humano.

35 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento o la prevención de la diabetes de tipo II, la dislipidemia o la obesidad en un mamífero, particularmente un ser humano.

FIG. 1A

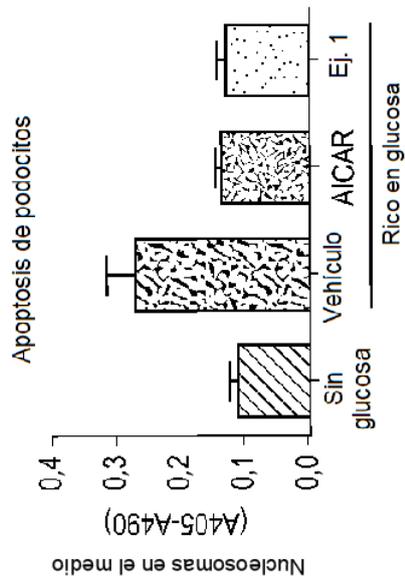


FIG. 1B

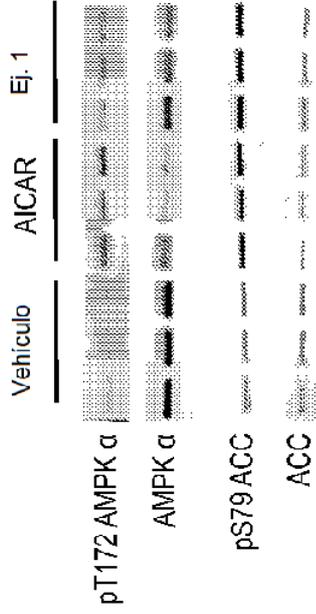


FIG. 1C

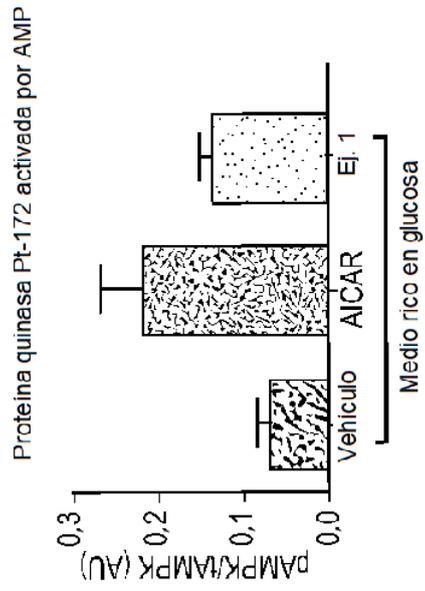


FIG. 1D

