

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 288**

51 Int. Cl.:

C07D 209/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.12.2011 PCT/EP2011/072568**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2012 WO12080221**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2011 E 11805450 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2651888**

54 Título: **N-((1H-indol-3-il)-alquil)-4-bencil)benzamida y derivados de N-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-alquil)-4-bencil)benzamida como inhibidores de la agregación de alfa-sinucleína para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos**

30 Prioridad:

13.12.2010 GB 201021103

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.10.2017

73 Titular/es:

KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN (50.0%)
K.U.Leuven R&D, Waaistraat 6, Box 5105
3000 Leuven , BE y
REMYND (50.0%)

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 637 288 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

N-((1H-indol-3-il)-alquil)-4-bencil)benzamida y derivados de N-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-alquil)-4-bencil)benzamida como inhibidores de la agregación de alfa-sinucleína para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos

5 CAMPO DE LA INVENCION

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

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

30 Actualmente no están disponibles tratamientos dirigidos a suprimir la patología de TAU citotóxica. Los tratamientos actualmente usados para la enfermedad de Alzheimer ofrecen un pequeño beneficio sintomático, pero no están disponibles tratamientos para retardar o detener la progresión de la enfermedad.

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

enfermedad de Parkinson se caracteriza por una pérdida selectiva de células dopaminérgicas de la *substantia nigra* y, por tanto, el tratamiento de animales (o células neuronales) con paraquat es un sistema experimental bien aceptado común para estudiar sinucleopatías, en particular enfermedad de Parkinson.

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

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

25 Así, hay una estricta necesidad en la materia de diseñar nuevos fármacos para aplicaciones terapéuticas y/o preventivas que dirijan el mecanismo molecular subyacente de patologías relacionadas con TAU y/o α -sinucleína tales como enfermedad de Alzheimer con el fin de reducir la muerte celular y/o degeneración neuronal, o al menos retarden la aparición de las manifestaciones más incapacitantes de las mismas. Por tanto, es un objetivo de la presente invención satisfacer esta necesidad urgente identificando principios farmacéuticamente activos eficientes que sean activos contra patologías relacionadas con TAU y/o α -sinucleína tales como enfermedad de Alzheimer, menos tóxicos y/o más estables (es decir, químicamente estables, metabólicamente estables) y que puedan ser útiles, tanto solos como en combinación con otros principios activos, para el tratamiento de patologías relacionadas con TAU y/o α -sinucleína tales como enfermedad de Alzheimer en animales y más específicamente en seres humanos.

30 El documento WO2004076412 (Sugen Inc.) desvela compuestos de aminopiridina y aminopirazina como inhibidores de proteínas tirosina cinasas.

35 El documento WO 2010/012396 desvela derivados de benzamida sustituidos en 5,6 como moduladores del receptor de EP₂. El documento WO 2006/058088 desvela derivados de carbazol, carbolina e indol útiles en la inhibición de la producción de VEGF. El documento WO 02/064568 desvela inhibidores de la metaloproteasa de matriz de piridina. El documento WO 01/83471 desvela novedosos derivados de indol que presentan actividades inhibitoras de quimasa y proceso para la preparación de los mismos. El documento WO 01/15686 desvela novedosos ésteres inhibidores selectivos de COX-2 de indolalcanoles y novedosas amidas de indolalquilaminas. El documento WO 40 00/72815 desvela derivados de indol y composiciones farmacéuticas, protectoras de la piel y cosméticas que los comprenden. El documento US 3.345.376 desvela polihidro-6-metoxi-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indoles. El documento ES 2360435 desvela derivados de bis(arilalquil)amino y sistemas [6+5] heteroaromáticos y su uso en el tratamiento de patologías neurodegenerativas, que incluyen enfermedad de Alzheimer.

45 Con referencia al documento ES 2360435, el solicitante ha limitado voluntariamente el alcance de la presente solicitud, y presentó reivindicaciones separadas para España.

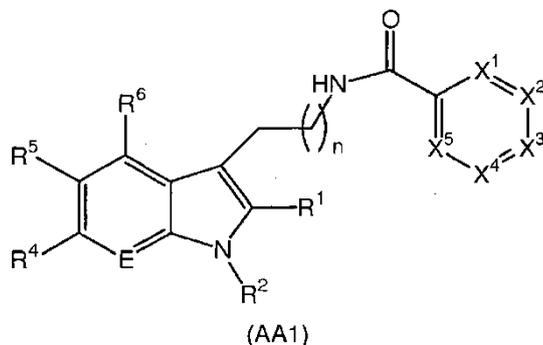
También es sabido por el experto en la materia que las propiedades fisicoquímicas de los fármacos conocidos, además de sus propiedades de ADME-Tox (administración, distribución, metabolismo, eliminación), pueden limitar o prohibir su uso en el tratamiento de enfermedades. Por tanto, un problema de los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

SUMARIO DE LA INVENCION

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

útil de compuestos que puede usarse en el tratamiento y/o prevención de trastornos neurodegenerativos en animales, más específicamente en seres humanos.

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



5 en la que

- E está seleccionado independientemente de CR³; y N;

10 - cada R¹, R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alqueniilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalqueniilo; arilalqueniilo; arilalqueniilo; heterociclo-alqueniilo; heterociclo-alqueniilo; y heterociclo-alqueniilo;

15 * y en los que dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, heterociclo-alqueniilo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alqueniilo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueniil(eno) o alquiniil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;

* y en los que dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, heterociclo-alqueniilo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alqueniilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más Z;

20 * y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, heterociclo-alqueniilo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alqueniilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alqueniilo; y alquinilo;

25 - R⁵ está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alqueniilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalqueniilo; arilalqueniilo; arilalqueniilo; heterociclo-alqueniilo; heterociclo-alqueniilo; y heterociclo-alqueniilo;

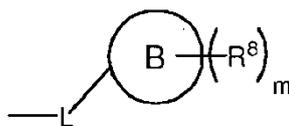
30 * y en el que dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, heterociclo-alqueniilo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alqueniilo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueniil(eno) o alquiniil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;

* y en el que dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, heterociclo-alqueniilo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alqueniilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más Z;

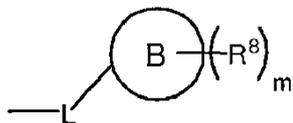
35 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, heterociclo-alqueniilo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alqueniilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- n está seleccionado de 0; 1 y 2;

- uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ está seleccionado de CW; por lo que W es



mientras que cada uno de los otros de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 está seleccionado independientemente de CZ^1 ; N; NR^{101} ; y CO; en la que como máximo tres de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 están seleccionados independientemente de N; NR^{101} ; y CO; preferentemente uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 está seleccionado de CW; por lo que W es



5 mientras que cada uno de los otros de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 está seleccionado independientemente de CZ^1 ; N; y NR^{101} ; en la que como máximo tres de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 están seleccionados independientemente de N; y NR^{101} ;

10 - L está seleccionado independientemente de ser -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquileo C₁₋₆; alquenileno C₂₋₆; y alquinileno C₂₋₆;

* y en el que cada uno de dicho alquileo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆ o alquinileno C₂₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en O, S y N;

15 * y en el que cada uno de dicho alquileo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆ o alquinileno C₂₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más Z²;

* y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆ o alquinileno C₂₋₆ puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; y heterociclo;

20 - m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;

- R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; -OH; -OR²⁰; -SH; -SR²⁰; -S(O)R²¹; -S(O)₂R²¹; -SO₂NR²²R²³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R²⁰; -NHS(O)₂R²⁰; -NHC(O)NR²²R²³; -NR²⁰C(O)R²⁰; -NR¹⁰S(O)₂R²⁰; -NR²⁰C(O)NR²²R²³; -NR²²R²³; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; -C(O)NR²²R²³; y -C(O)R²¹;

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

* y en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más Z²;

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

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

- cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; y Z²;

35 - cada Z² está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR²⁰; -SH; -SR²⁰; -S(O)R²¹; -S(O)₂R²¹; -SO₂NR²²R²³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R²⁰; -NHS(O)₂R²⁰; -NHC(O)NR²²R²³; -NR²⁰C(O)R²⁰; -NR²⁰S(O)₂R²⁰; -NR²⁰C(O)NR²²R²³; -NR²²R²³; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; -C(O)NR²²R²³; y -C(O)R²¹;

- cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileno y heterociclo-alquinileno;

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

* y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;

5 - cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalquino; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno y heterociclo-alquino;

10 * y en el que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueno(eno) o alquino(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

* y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

15 - cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalquino; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno y heterociclo-alquino;

20 * y en los que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueno(eno) o alquino(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

* y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

25 * y en la que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido;

- cada R²⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alqueno; y alquino;

* y en el que dicho alquilo, alqueno, alquino incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquilo, alqueno o alquino, dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

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

- cada R²¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alqueno; y alquino;

* y en el que dicho alquilo, alqueno o alquino incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquilo, alqueno o alquino, dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

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

- cada R²² y R²³ están seleccionados independientemente de hidrógeno; alquilo; alqueno; y alquino;

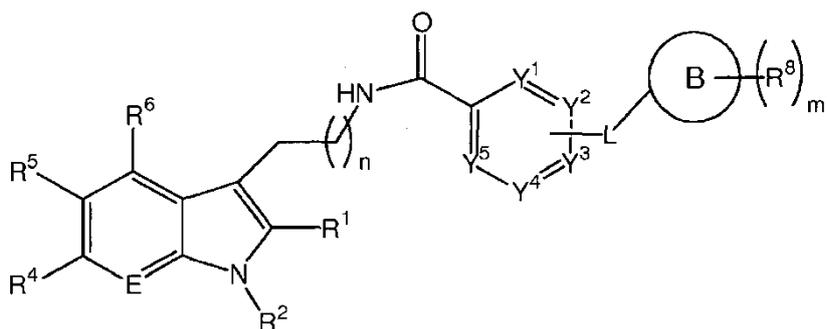
* y en los que dicho alquilo, alqueno o alquino incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquilo, alqueno o alquino, dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

40 * y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno o alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

* y en los el R²² y R²³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) no aromático que puede estar sin sustituir o sustituido;

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

En analogía, el primer aspecto de la presente invención proporciona, por tanto, compuestos según la fórmula (A1)



(A1)

en la que

- E está seleccionado independientemente de CR³; y N;
- 5 - cada R¹, R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; y heterociclo-alquinileno;
 - 10 * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
 - * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede estar sin
 - 15 sustituir o sustituido con uno o más Z;
 - * y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;
- 20 - R⁵ está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; heterociclo-alquinileno;
 - 25 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
 - * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede estar sin
 - 30 sustituir o sustituido con uno o más Z;
 - * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 35 - n está seleccionado de 0; 1 y 2;
- cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹; N; NR¹⁰¹; y CO; en la que al menos dos de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ están seleccionados de CZ¹; preferentemente cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹; N; y NR¹⁰¹; en la que al menos dos de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ están seleccionados de CZ¹;
- 40 - L está seleccionado independientemente de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquileno C₁₋₆; alquenileno C₂₋₆; alquinileno C₂₋₆;

- * y en el que cada uno de dicho alquileo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆ o alquinileno C₂₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en O, S y N;
- 5 * y en el que cada uno de dicho alquileo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆ o alquinileno C₂₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más Z²;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆ o alquinileno C₂₋₆ puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; arilo; y heterociclo;
- 10 - m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;
- cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; -OH; -OR²⁰; -SH; -SR²⁰; -S(O)R²¹; -S(O)₂R²¹; -SO₂NR²²R²³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R²⁰; -NHS(O)₂R²⁰; -NHC(O)NR²²R²³; -NR²⁰C(O)R²⁰; -NR¹⁰S(O)₂R²⁰; -NR²⁰C(O)NR²²R²³; -NR²²R²³; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; -C(O)NR²²R²³; y -C(O)R²¹;
- 15 * y en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- * y en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más Z²;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 20 - cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; y -C(O)R¹¹;
- cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; y Z²;
- cada Z² está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR²⁰; -SH; -SR²⁰; -S(O)R²¹; -S(O)₂R²¹; -SO₂NR²²R²³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R²⁰; -NHS(O)₂R²⁰; -NHC(O)NR²²R²³; -NR²⁰C(O)R²⁰; -NR²⁰S(O)₂R²⁰; -NR²⁰C(O)NR²²R²³; -NR²²R²³; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; -C(O)NR²²R²³; y -C(O)R²¹;
- 25 - cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileno y heterociclo-alquinileno;
- 30 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueniil(eno) o alquiniil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 35 - cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;
- cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileno y heterociclo-alquinileno;
- 40 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueniil(eno) o alquiniil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 45 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileno y heterociclo-alquinileno;

- * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 5 * y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- * y en la que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido;
- 10 - cada R²⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alquenilo; y alquinilo;
- * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquilo, alquenilo o alquinilo, dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 15 - cada R²¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; y alquinilo;
- * y en el que dicho alquilo, alquenilo o alquinilo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquilo, alquenilo o alquinilo, dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo o alquinilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 20 - cada R²² y R²³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;
- * y en los que dicho alquilo, alquenilo o alquinilo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquilo, alquenilo o alquinilo, dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- * y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo o alquinilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 25 * y en la que R²² y R²³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) no aromático que puede estar sin sustituir o sustituido;

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

Según una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (A1), en la que

- 30 - E está seleccionado independientemente de CR³; y N;
- cada R¹, R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileno; heterociclo-alquenileno; y heterociclo-alquinileno;
- 35 * y los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- 40 * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más Z;
- * y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileno, arilalquenileno, arilalquinileno, heterociclo-alquileno, heterociclo-alquenileno o heterociclo-alquinileno puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 45 - R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;
- R⁵ está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo;

alqueniilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalqueniilo; arilalquinileo; heterociclo-alqueniilo; heterociclo-alqueniilo; y heterociclo-alquinileo;

- 5 * y en el que dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalqueniilo, arilalquinileo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alquinileo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueniil(eno) o alquinil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- * y en el que dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalqueniilo, arilalquinileo, heterociclo-alqueniilo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alquinileo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más Z;
- 10 * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalqueniilo, arilalquinileo, heterociclo-alqueniilo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alquinileo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- n está seleccionado de 1; 0; y 2;
 - cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹; N; y NR¹⁰¹; en la que al menos dos de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ están seleccionados de CZ¹;
 - L está seleccionado independientemente de alquileo C₁₋₆; -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alqueniilo C₂₋₆; alquinileo C₂₋₆;
- * y en el que cada uno de dicho alquileo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ o alquinileo C₂₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en O, S y N;
- 20 * y en el que cada uno de dicho alquileo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ o alquinileo C₂₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más Z²;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ o alquinileo C₂₋₆ puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- B representa una estructura cíclica seleccionada de arilo; cicloalquilo; cicloalqueniilo; cicloalquinilo; y heterociclo;
 - m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;
 - cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alqueniilo; alquinilo; -OH; -OR²⁰; -SH; -SR²⁰; -S(O)R²¹; -S(O)₂R²¹; -SO₂NR²²R²³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R²⁰; -NHS(O)₂R²⁰; -NHC(O)NR²²R²³; -NR²⁰C(O)R²⁰; -NR¹⁰S(O)₂R²⁰; -NR²⁰C(O)NR²²R²³; -NR²²R²³; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; -C(O)NR²²R²³; y -C(O)R²¹;
- 30 * y en el que dicho alquilo, alqueniilo y alquinilo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- * y en el que dicho alquilo, alqueniilo y alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más Z²;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueniilo y alquinilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 35 - cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; y -C(O)R¹¹;
- cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; y Z²;
 - cada Z² está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR²⁰; -SH; -SR²⁰; -S(O)R²¹; -S(O)₂R²¹; -SO₂NR²²R²³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R²⁰; -NHS(O)₂R²⁰; -NHC(O)NR²²R²³; -NR²⁰C(O)R²⁰; -NR²⁰S(O)₂R²⁰; -NR²⁰C(O)NR²²R²³; -NR²²R²³; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; -C(O)NR²²R²³; y -C(O)R²¹;
 - cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alqueniilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalqueniilo; arilalquinileo; heterociclo-alqueniilo; heterociclo-alqueniilo y heterociclo-alquinileo;
- 45 * y en el que dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalqueniilo, arilalquinileo, heterociclo-alqueniilo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alquinileo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueniil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

* y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;

5 - cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalquino; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno y heterociclo-alquino;

10 * y en el que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueno(eno) o alquino(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

* y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

15 - cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalquino; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno y heterociclo-alquino;

20 * y en los que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueno(eno) o alquino(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

*y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

25 *y en la que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido;

- cada R²⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alqueno; y alquino;

* y en el que dicho alquilo, alqueno, alquino incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquilo, alqueno o alquino, dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

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

- cada R²¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alqueno; y alquino;

* y en el que dicho alquilo, alqueno o alquino incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquilo, alqueno o alquino, dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

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

- cada R²² y R²³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alqueno; y alquino;

* y en los que dicho alquilo, alqueno o alquino incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquilo, alqueno o alquino, dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

40 * y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno o alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

* y en la que R²² y R²³ puede tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) no aromático que puede estar sin sustituir o sustituido;

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

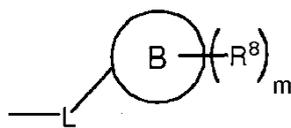
con la condición de que dicho compuesto no sea 6-amino-5-(2,6-diclorobenciloxi)-N-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)etil)nicotinamida; 6-amino-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,6-diclorobenciloxi)nicotinamida y 5-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-il]amino]-N-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil]pirimidina-2-carboxamida.

La presente invención también engloba un compuesto de fórmula (A1) o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, o 6-amino-5-(2,6-diclorobenciloxi)-N-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)etil)nicotinamida, o 6-amino-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,6-diclorobenciloxi)nicotinamida, o 5-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-il]amino]-N-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil]pirimidina-2-carboxamida, en el que el medicamento es para la prevención o el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

La presente invención también engloba el uso de un compuesto de fórmula (A1), o 6-amino-5-(2,6-diclorobenciloxi)-N-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)etil)nicotinamida, o 6-amino-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,6-diclorobenciloxi)nicotinamida, o 5-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-il]amino]-N-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil]pirimidina-2-carboxamida; para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

Según una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (A1) o (AA1), en la que

- uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 está seleccionado de CW; por lo que W es



mientras que cada uno de los otros de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 está seleccionado independientemente de CZ^1 ; N; y NR^{101} ; en la que como máximo tres de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 están seleccionados independientemente de N; y NR^{101} ;

- E está seleccionado de CR^3 ; y N;
- cada R^1 , R^3 , R^4 y R^6 está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileno; y heterociclo-alquinileno;
- R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;
- R⁵ está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileno; arilalquinileno; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileno; y heterociclo-alquinileno;
- n está seleccionado de 1; 0; y 2;
- cada uno de Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 y Y^5 está seleccionado independientemente de CZ^1 ; N; y NR^{101} ; en la que al menos dos de Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 y Y^5 están seleccionados de CZ^1 ;
- L está seleccionado de alquileo C₁₋₆; -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquenileno C₂₋₆; alquinileno C₂₋₆;

* y en el que cada uno de dicho alquileo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆ o alquinileno C₂₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en O, S y N;

* y en el que cada uno de dicho alquileo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆ o alquinileno C₂₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más Z²;

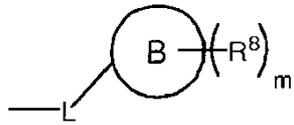
* y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆ o alquinileno C₂₋₆ puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- B representa una estructura cíclica seleccionada de arilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; cicloalquinilo; y heterociclo;
- m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;
- cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; -OH; -OR²⁰; -SH; -SR²⁰; -S(O)R²¹; -S(O)₂R²¹; -SO₂NR²²R²³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R²⁰; -NHS(O)₂R²⁰; -NHC(O)NR²²R²³; -NR²⁰C(O)R²⁰; -NR²⁰S(O)₂R²⁰; -NR²⁰C(O)NR²²R²³; -NR²²R²³; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; -C(O)NR²²R²³; y -C(O)R²¹;
- cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; y Z²;

- cada Z^2 está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR²⁰; -SH; -SR²⁰; -S(O)R²¹; -S(O)₂R²¹; -SO₂NR²²R²³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R²⁰; -NHS(O)₂R²⁰; -NHC(O)NR²²R²³; -NR²⁰C(O)R²⁰; -NR²⁰S(O)₂R²⁰; -NR²⁰C(O)NR²²R²³; -NR²²R²³; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; -C(O)NR²²R²³; y -C(O)R²¹; preferentemente cada Z^2 está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR²⁰; -SH; -SR²⁰; -S(O)R²¹; -S(O)₂R²¹; -SO₂NR²²R²³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R²⁰; -NHS(O)₂R²⁰; -NHC(O)NR²²R²³; -NR²⁰C(O)R²⁰; -NR²⁰S(O)₂R²⁰; -NR²⁰C(O)NR²²R²³; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; -C(O)NR²²R²³; y -C(O)R²¹;
- cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileo; arilalquinileo; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileo y heterociclo-alquinileo;
- cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;
- cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileo; arilalquinileo; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileo y heterociclo-alquinileo;
- cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileo; arilalquinileo; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileo y heterociclo-alquinileo;
- cada R²⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alquenilo; y alquinilo;
- cada R²¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; y alquinilo;
- cada R²² y R²³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo; o en la que R²² y R²³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) no aromático que puede estar sin sustituir o sustituido.

Según una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (A1) o (AA1), en la que

- uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ está seleccionado de CW; por lo que W es



- mientras que cada uno de los otros de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹; N; y NR¹⁰¹; en la que como máximo tres de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ están seleccionados independientemente de N; y NR¹⁰¹;
- E está seleccionado de CR³; y N;
- cada R¹, R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileo; arilalquinileo; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileo; y heterociclo-alquinileo;
- R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;
- R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileo; arilalquinileo; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileo; y heterociclo-alquinileo;
- n está seleccionado de 1; 0; y 2;
- cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹; N; y NR¹⁰¹; en la que al menos dos de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ están seleccionados de CZ¹;
- L está seleccionado de alquileo C₁₋₆; -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquenileo C₂₋₆; alquinileo C₂₋₆;
- * y en el que cada uno de dicho alquileo C₁₋₆, alquenileo C₂₋₆ o alquinileo C₂₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en O, S y N;

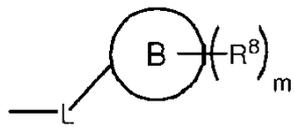
* y en el que cada uno de dicho alquileo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆ o alquinileno C₂₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más Z²;

* y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆ o alquinileno C₂₋₆ puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

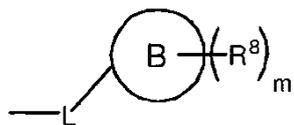
- 5 - B representa una estructura cíclica seleccionada de arilo; cicloalquilo; cicloalquilenilo; cicloalquinilo; y heterociclo;
- m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;
- cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alquilenilo; alquinilo; -OH; -OR²⁰; -SH; -SR²⁰; -S(O)R²¹; -S(O)₂R²¹; -SO₂NR²²R²³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R²⁰; -NHS(O)₂R²⁰; -NHC(O)NR²²R²³; -NR²⁰C(O)R²⁰; -NR¹⁰S(O)₂R²⁰; -NR²⁰C(O)NR²²R²³; -NR²²R²³; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; -C(O)NR²²R²³; y -C(O)R²¹;
- 10 - cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; y Z²;
- cada Z² está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR²⁰; -SH; -SR²⁰; -S(O)R²¹; -S(O)₂R²¹; -SO₂NR²²R²³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R²⁰; -NHS(O)₂R²⁰; -NHC(O)NR²²R²³; -NR²⁰C(O)R²⁰; -NR²⁰S(O)₂R²⁰; -NR²⁰C(O)NR²²R²³; -NR²²R²³; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; -C(O)NR²²R²³; y -C(O)R²¹;
- 15 preferentemente cada Z² está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR²⁰; -SH; -SR²⁰; -S(O)R²¹; -S(O)₂R²¹; -SO₂NR²²R²³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R²⁰; -NHS(O)₂R²⁰; -NHC(O)NR²²R²³; -NR²⁰C(O)R²⁰; -NR²⁰S(O)₂R²⁰; -NR²⁰C(O)NR²²R²³; -NR²²R²³; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; -C(O)NR²²R²³; y -C(O)R²¹;
- cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alquilenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquilenilo; arilalquilenilo; arilalquinileno; heterociclo-alquilenilo; heterociclo-alquilenilo y heterociclo-alquinileno;
- 20 - cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;
- cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alquilenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquilenilo; arilalquilenilo; arilalquinileno; heterociclo-alquilenilo; heterociclo-alquilenilo y heterociclo-alquinileno;
- 25 - cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alquilenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquilenilo; arilalquilenilo; arilalquinileno; heterociclo-alquilenilo; heterociclo-alquilenilo y heterociclo-alquinileno;
- cada R²⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alquilenilo; y alquinilo;
- cada R²¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alquilenilo; y alquinilo;
- 30 - cada R²² y R²³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alquilenilo; y alquinilo; o en la que R²² y R²³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) no aromático que puede estar sin sustituir o sustituido.

Según una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (A1) o (AA1), en la que uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ está seleccionado de CW; por lo que W es

35



mientras que cada uno de los otros de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹; N; y NR¹⁰¹; en la que como máximo tres de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ están seleccionados independientemente de N; y NR¹⁰¹; preferentemente uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ está seleccionado de CW; por lo que W es



40 mientras que cada uno de los otros de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹; o N; en la que como máximo tres de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ están seleccionados independientemente de N; y NR¹⁰¹; preferentemente uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ está seleccionado de CW; por lo que W es

- 6; preferentemente R^5 está seleccionado de halógeno; -ciano; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; -C(O)alquilo C₁₋₄; -NR¹²R¹³; alquilo C₁₋₆; fenilo; morfolinilo; preferentemente R^5 está seleccionado de cloro, flúor; -ciano; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; alquilo C₁₋₆; fenilo; morfolinilo; preferentemente R^5 está seleccionado de cloro, flúor, metilo o ciano;
- 5 - n está seleccionado de 1; 0; y 2; preferentemente n es 1 o 0; preferentemente n es 1;
- cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹; N; y NR¹⁰¹; en la que al menos dos de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ están seleccionados de CZ¹; preferentemente cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹; o N; en la que al menos dos de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ están seleccionados de CZ¹; preferentemente cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹; o N; en la que al menos tres de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ están seleccionados de CZ¹; preferentemente cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹; o N; en la que al menos tres de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ están seleccionados de CZ¹, estando Z¹ seleccionado de hidrógeno, alquilo o Z², y Z² es halógeno; preferentemente cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹; o N; en la que al menos tres de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ están seleccionados de CZ¹, estando Z¹ seleccionado de hidrógeno, o halógeno;
- 10
- 15
- L está seleccionado de alquileo C₁₋₆; -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquilenilo C₂₋₆; alquinileno C₂₋₆; y en el que cada uno de dicho alquileo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆ o alquinileno C₂₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en O, y N; preferentemente L está seleccionado de alquileo C₁₋₆; -O-; -NH-; -NR¹⁰-; y en el que dicho alquileo C₁₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en O, y N; preferentemente L está seleccionado de alquileo C₁₋₆; -O-; -NH-; -N(alquil C₁₋₆)-; alquilen C₁₋₃-NH-alquileo C₁₋₃; alquilen C₁₋₅-NH-; preferentemente L está seleccionado de alquileo C₁₋₄; -O-; -NH-; -N(alquil C₁₋₄)-; alquilen C₁₋₂-NH-alquileo C₁₋₂; alquilen C₁₋₄-NH-; preferentemente L está seleccionado de alquileo C₁₋₂; -O-; -NH-; -N(alquil C₁₋₂)-; -CH₂-NH-CH₂-; -CH₂-NH-; preferentemente L está seleccionado de -CH₂-; -O-; -NH-; -N(CH₃)-; -CH₂-NH-CH₂-; -CH₂-NH-; preferentemente L está seleccionado de CH₂-; -O-; -NH-; -CH₂-NH-CH₂-; más preferentemente L es -CH₂;
- 20
- 25
- B representa una estructura cíclica seleccionada de arilo; cicloalquilo; cicloalqueno; cicloalquino; y heterociclo; preferentemente B está seleccionado de arilo; cicloalquilo; y heterociclo; preferentemente B está seleccionado de arilo; o heterociclo; preferentemente B está seleccionado de arilo C₆₋₁₀; o heterociclo; B está seleccionado de arilo C₆₋₁₀; heteroarilo o morfolinilo; preferentemente B está seleccionado de fenilo, piridilo, dihidropiridilo, piperidilo, tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, bis-tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, bis-tetrahidropirranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromonilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolínilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotienilo, benzotiazolilo o isatinoilo; preferentemente B está seleccionado de fenilo, piridilo, dihidropiridilo, piperidilo, tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, bis-tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, bis-tetrahidropirranilo, piranilo, 2H-pirrolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, pirimidinilo; preferentemente B está seleccionado de fenilo, piridilo, piperidilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo; preferentemente B está seleccionado de fenilo, furanilo o tienilo;
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5; preferentemente m es 0, 1, 2 o 3; preferentemente m es 0, 1 o 2, preferentemente m es 0 o 1;
- cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alqueno; alquino; -OH; -OR²⁰; -SH; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; -C(O)NR²²R²³; y -C(O)R²¹; preferentemente cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alqueno; alquino; -OH; -OR²⁰; -SH; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; -C(O)NR²²R²³; y -C(O)R²¹; preferentemente cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; -OH; -OR²⁰; -SH; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -ciano; preferentemente cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; -OR²⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; -ciano; en las que R²⁰ es alquilo; preferentemente cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆; -OR²⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; -ciano; en las que R²⁰ es alquilo C₁₋₆; preferentemente cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₄; -OR²⁰; trifluorometilo; -ciano; en las que R²⁰ es alquilo
- 55
- 60

- C₁₋₂; preferentemente cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; flúor; cloro; alquilo C₁₋₂; -OCH₃; trifluorometilo; -ciano;
- cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; y Z²; preferentemente cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C₁₋₆; y Z²;
 - 5 - cada Z² está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR²⁰; -SH; -SR²⁰; -S(O)R²¹; -S(O)₂R²¹; -SO₂NR²²R²³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R²⁰; -NHS(O)₂R²⁰; -NHC(O)NR²²R²³; -NR²⁰C(O)R²⁰; -NR²⁰S(O)₂R²⁰; -NR²⁰C(O)NR²²R²³; -NR²²R²³; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; -C(O)NR²²R²³; y -C(O)R²¹; preferentemente cada Z² está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR²⁰; -SH; -SR²⁰; -S(O)R²¹; -S(O)₂R²¹; -SO₂NR²²R²³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR²²R²³; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; y -C(O)R²¹; preferentemente cada Z² está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR²⁰; -SH; trifluorometilo; trifluorometoxi; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; y -C(O)R²¹; preferentemente cada Z² está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -O-alquilo C₁₋₆; trifluorometilo; trifluorometoxi; -ciano; preferentemente cada Z² está seleccionado independientemente de flúor; cloro; -OH; -O-alquilo C₁₋₃; trifluorometilo; trifluorometoxi; -ciano;
 - 15 - cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalqueno; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno y heterociclo-alqueno; preferentemente cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; arilo; heterociclo; arilalqueno; heterociclo-alqueno; preferentemente cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo; aril C₆₋₁₀-alqueno C₁₋₆; preferentemente cada R¹⁰ es independientemente alquilo C₁₋₆;
 - 20 - cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;
 - cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalqueno; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno y heterociclo-alqueno; preferentemente cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo, alquilo; arilo; heterociclo; arilalqueno; heterociclo-alqueno; preferentemente cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo C₁₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo; aril C₆₋₁₀-alqueno C₁₋₆; preferentemente cada R¹¹ es independientemente de hidroxilo o alquilo C₁₋₆;
 - 25 - cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalqueno; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno y heterociclo-alqueno; y en la que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido; preferentemente cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; arilo; heterociclo; arilalqueno; heterociclo-alqueno; y en la que R¹² y R¹³ puede tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros; preferentemente cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; arilo; heterociclo; arilalqueno; preferentemente cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C₁₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo;
 - 30 - cada R²⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alqueno; y alquino; preferentemente cada R²⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; preferentemente cada R²⁰ está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆; preferentemente cada R²⁰ está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄;
 - cada R²¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alqueno; y alquino; preferentemente cada R²¹ está seleccionado independientemente de alquilo; preferentemente cada R²¹ está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆; preferentemente cada R²¹ está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄;
 - 40 - cada R²² y R²³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alqueno; y alquino; y en la que R²² y R²³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) no aromático que puede estar sin sustituir o sustituido; preferentemente cada R²² y R²³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; o alquilo; y en la que R²² y R²³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros no aromático; preferentemente cada R²² y R²³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; o alquilo; preferentemente cada R²² y R²³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; o alquilo C₁₋₆.
 - 45 - En una realización particular de la presente invención, L es una cadena de unión no ramificada lineal (sin sustituir o sustituida) de átomos que unen B con el anillo de seis miembros, por lo que dicha cadena de unión lineal de átomos tiene como máximo tres, más específicamente dos, aún más específicamente un átomo de longitud, por lo que dichos átomos están seleccionados de C, O y N. En otra realización particular de la presente invención, L está seleccionado de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alqueno C₁₋₃; alqueno C₂₋₃; alqueno C₂₋₃; aún más en particular L está seleccionado de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alqueno C₁₋₂; alqueno C₂; alqueno C₂; aún más en particular L está seleccionado de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; y -CH₂-; aún todavía más en particular L es -CH₂-.
 - 50
 - 55

En una realización particular de la presente invención, L está seleccionado de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alqueno C₁₋₆; -CH₂-NH-; -CH₂-NH-CH₂-.

En otra realización particular, R⁵ está seleccionado de halógeno, metoxi, metilo, trifluorometoxi, acetilo, fenilo, ciano y morfolinilo. En otra realización particular, R⁵ está seleccionado de halógeno.

- 5 En otra realización particular, R⁵ está seleccionado de halógeno, metoxi, metilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, acetilo, fenilo, ciano y morfolinilo. En otra realización particular, R⁵ está seleccionado de flúor y cloro.

En una realización particular, E es CR³.

- 10 En una realización particular, cada R¹, R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alqueno; y alquino. Más en particular, cada R¹, R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; alquilo; alqueno; y alquino. En una realización aún más particular, cada uno de R¹, R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, metoxi y metilo. En otra realización más particular, cada uno de R¹, R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno y halógeno, más en particular cada uno de R¹, R³, R⁴ y R⁶ es hidrógeno.

- 15 En otra realización particular, R¹ es hidrógeno o alquilo, más en particular es hidrógeno. En otra realización particular, R² es hidrógeno o alquilo, aún más en particular es hidrógeno. En otra realización particular, R³ es hidrógeno. En otra realización particular, R⁴ es hidrógeno. En otra realización particular, R⁶ es hidrógeno. En otra realización particular, R³, R⁴ y R⁶ son hidrógeno.

En otra realización particular, R² está seleccionado independientemente de hidrógeno y metilo, aún más en particular es hidrógeno.

En una realización particular, n es 1.

- 25 En una realización particular de la presente invención y de todas las fórmulas en el presente documento, cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹; N; y NR¹⁰¹. En otra realización particular, cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹; N; y NR¹⁰¹ y forma un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo y pirimidilo. En otra realización más particular, cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ es CZ¹ y forma un anillo de fenilo.

- 30 En una realización particular de la presente invención y de todas las fórmulas en el presente documento, cada uno de Y¹ y Y⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹ y N.

En una realización particular de la presente invención y de todas las fórmulas en el presente documento, cada Y⁴ es CZ¹.

- 35 En una realización particular, B está seleccionado de cicloalquilo C₃₋₈; cicloalqueno C₅₋₈; arilo C₆₋₁₀; o heterociclo; más particularmente B está seleccionado de cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₀; o piridilo, dihidropiridilo, piperidilo, tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, bis-tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, bis-tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromonilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotienilo, benzotiazolilo o isatinoilo; aún más particularmente B está seleccionado de cicloalquilo C₃₋₆; arilo C₆₋₁₀; o piridilo, dihidropiridilo, piperidilo, tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotienilo, benzotiazolilo o isatinoilo; todavía más particularmente B está seleccionado de cicloalquilo C₃₋₆; fenilo, naftilo, piridilo, piperidilo, tiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-

pirrolidonilo, pirrolinilo, triazinilo, piranilo, isobenzofuranilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purínilo, pirimidínilo, furazanilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, pirazolidínilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidínilo, morfolínilo, oxazolidínilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotienilo, benzotiazolilo o isatinoílo. En otra realización particular, B está seleccionado independientemente de arilo y heterociclo. Aún más en particular, B está seleccionado de arilo y heteroarilo. Todavía más en particular, B está seleccionado de fenilo, tienilo, furanilo o piridilo. Aún más en particular, B es fenilo.

En otra realización particular, R^8 no está seleccionado de $-NHC(O)R^{10}$. En otra realización particular, cada R^8 está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; $-OH$; $-OR^{10}$; $-SH$; $-SR^{10}$; $-S(O)R^{11}$; $-S(O)_2R^{11}$; $-SO_2NR^{12}R^{13}$, trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; $-NHS(O)_2R^{10}$; $-NHC(O)NR^{12}R^{13}$; $-NR^{10}C(O)R^{10}$; $-NR^{10}S(O)_2R^{10}$; $-NR^{10}C(O)NR^{12}R^{13}$; $-NR^{12}R^{13}$; -ciano; $-COOH$; $-COOR^{10}$; $-C(O)NR^{12}R^{13}$; $-C(O)R^{11}$; en el dicho alquilo, alquenilo y alquinilo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N; y en el que dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con Z; y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo y alquinilo puede oxidarse para formar un $C=S$, $N=O$, $N=S$, $S=O$ o $S(O)_2$.

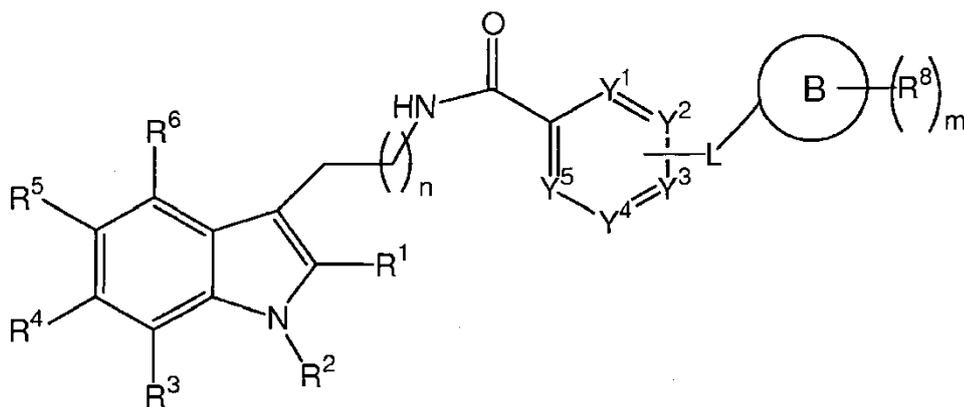
En otra realización particular, cada R^8 está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; $-OH$; $-OR^{10}$; $-SH$; $-SR^{10}$, trifluorometilo; trifluorometoxi; $-NR^{12}R^{13}$; -ciano. En otra realización particular, R^8 está seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo lineal; alquenilo lineal; alquinilo lineal; $-OH$; $-OR^{10}$; $-SH$; $-SR^{10}$, trifluorometilo; trifluorometoxi; $-NR^{12}R^{13}$; -ciano. En otra realización particular, R^8 no comprende una estructura de anillo cíclica (por ejemplo, seleccionada de alquilo cíclico, alquenilo cíclico, alquinilo cíclico, arilo o heterociclo). En otra realización particular, cada R^8 está seleccionado independientemente de halógeno, metilo, metoxi, ciano y trifluorometilo. En una realización particular, R^8 es halógeno, aún más en particular es flúor. En una realización particular, cada R^8 está seleccionado independientemente de halógeno; alquilo C_{1-6} ; $-OH$; $-OR^{20}$, trifluorometilo; trifluorometoxi; y ciano.

En otra realización particular, m está seleccionado de 0, 1 y 2.

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

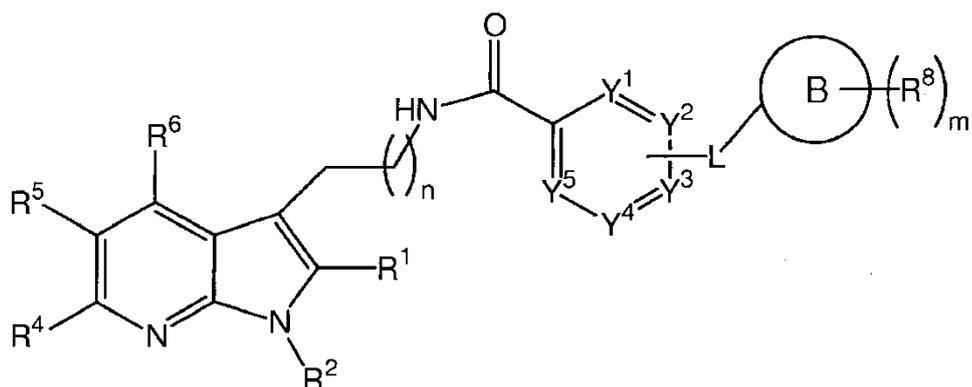
- el anillo de indol o azaindol;
- el anillo de seis miembros que comprende Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 y Y^5 ; y
- B.

En una realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas (A2), o (A3):



(A2)

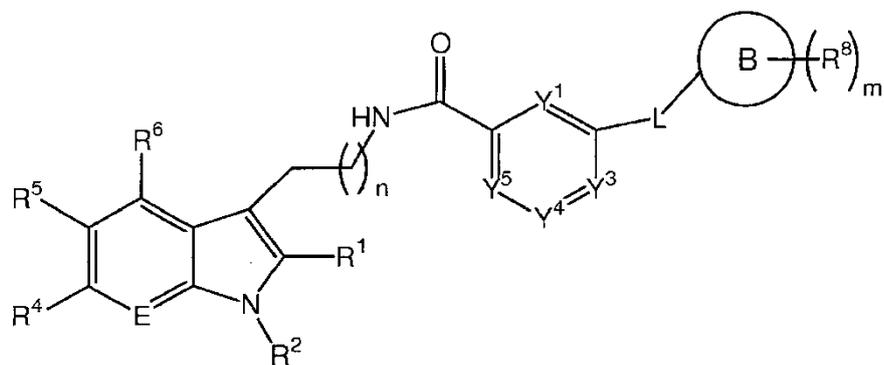
35



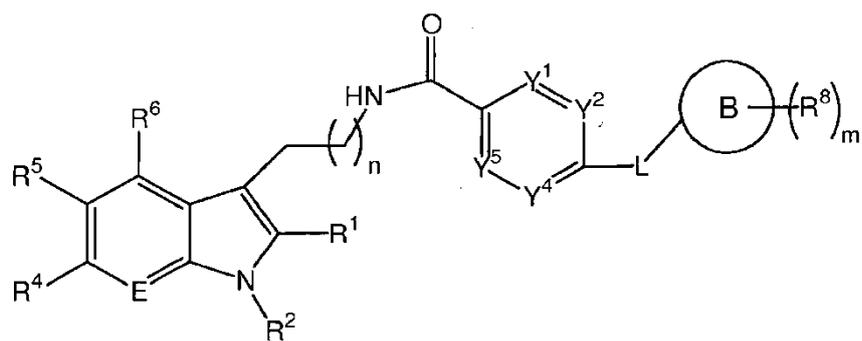
(A3)

en las que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, L, B, m$ y n tienen el mismo significado que el definido en el presente documento (por ejemplo, en la fórmula (A1) y las realizaciones del mismo).

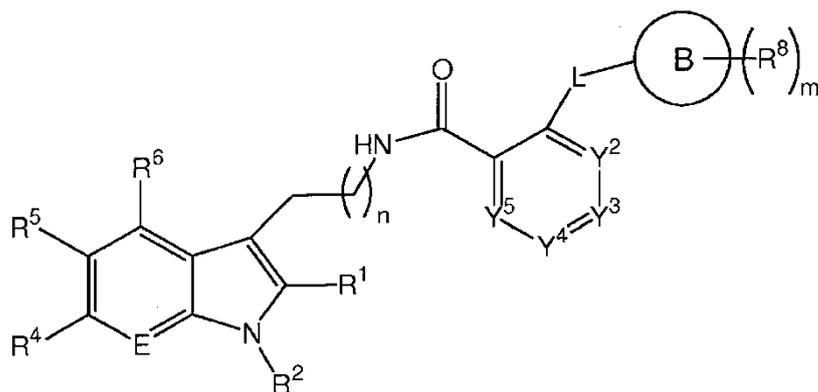
5 En una realización más particular, por tanto, la presente invención proporciona compuestos según la fórmula (B1), (B2) o (B3),



(B1)



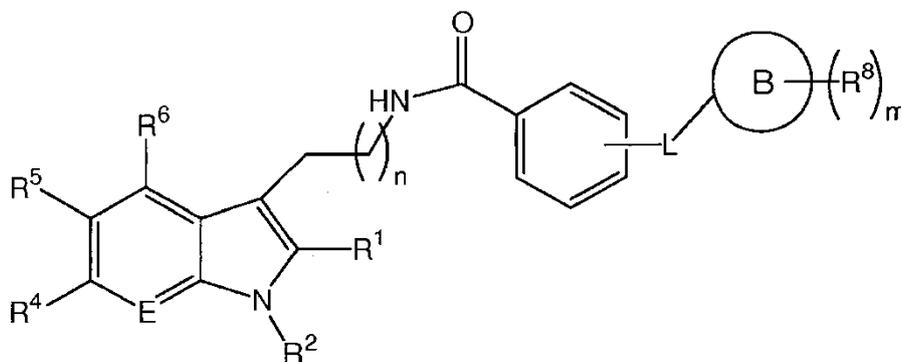
(B2)



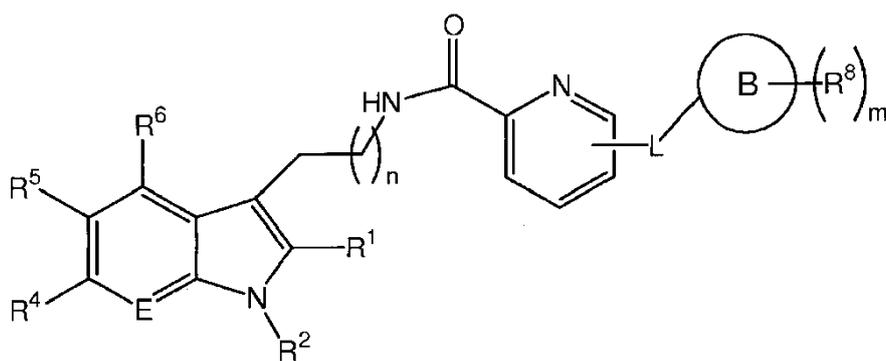
(B3)

en las que E, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , L, B, m y n tienen el mismo significado que el definido en el presente documento (por ejemplo, en la fórmula A1 y las realizaciones del mismo).

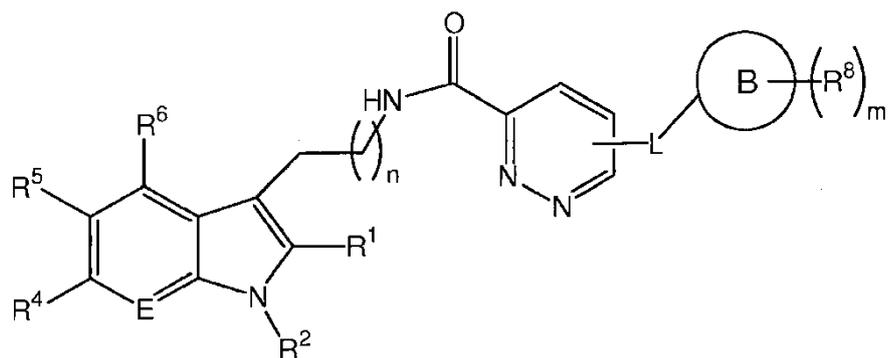
En otra realización preferida, los compuestos tienen una estructura según la fórmula (C1), (C2) o (C3);



(C1)



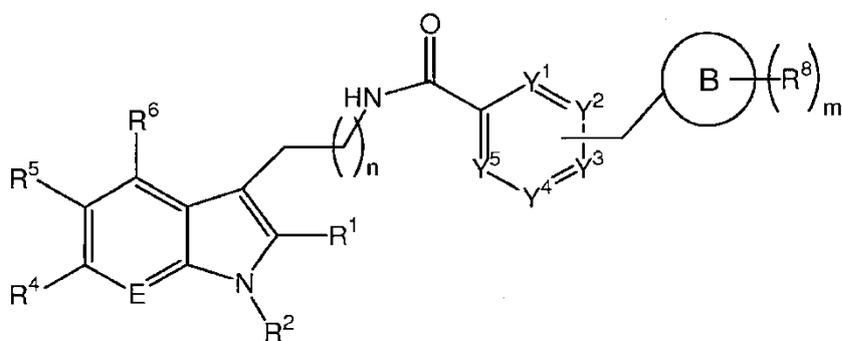
(C2)



(C3)

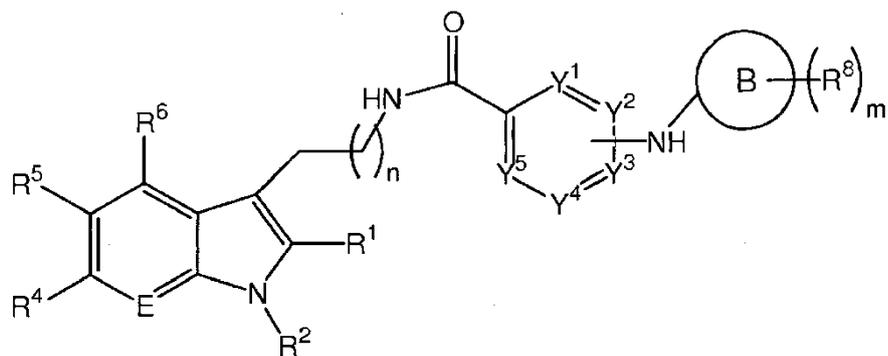
en las que E, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , L, B, m y n tienen el mismo significado que el definido en el presente documento (por ejemplo, en la fórmula A1 y las realizaciones del mismo).

En otra realización preferida, los compuestos tienen una estructura según la fórmula (D1), (D2), (D3) o (D4);

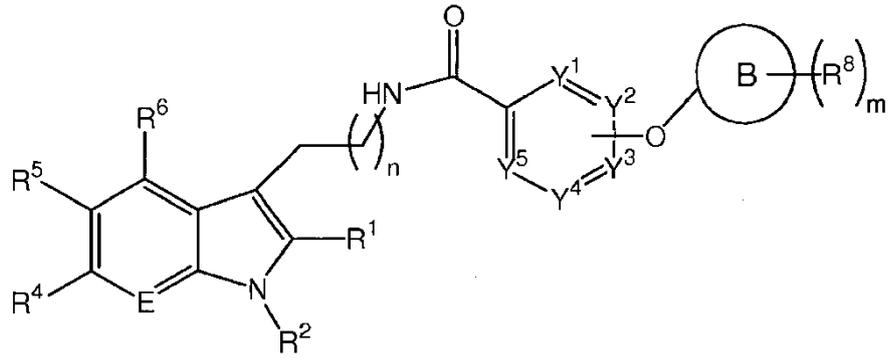


(D1)

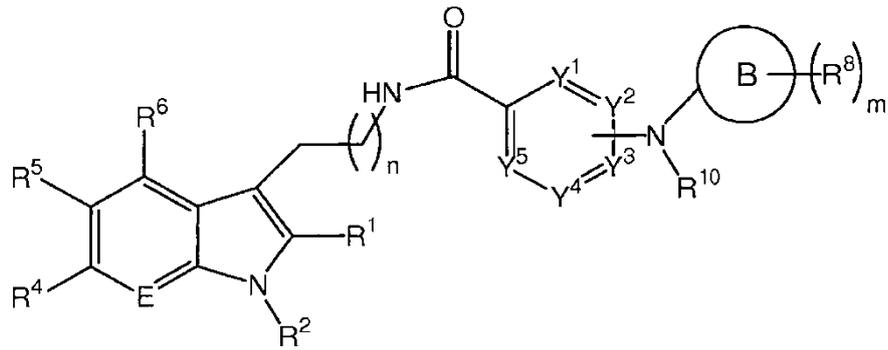
5



(D2)



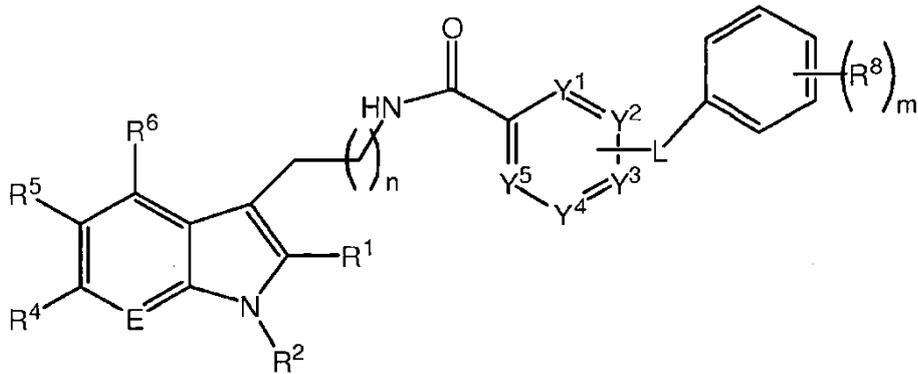
(D3)



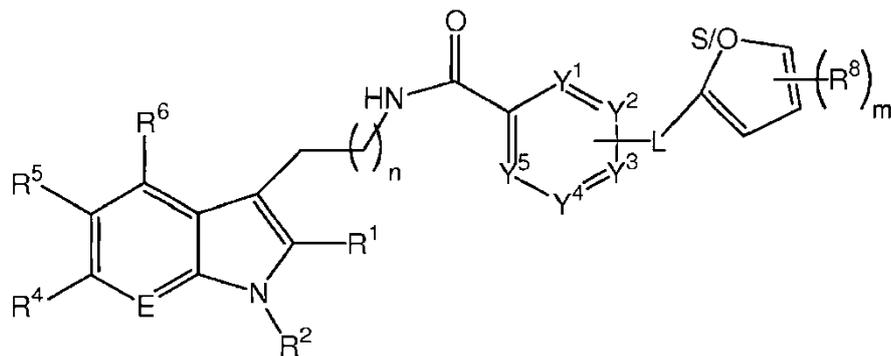
(D4)

en las que E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, B, m y n tienen el mismo significado que el definido en el presente documento (por ejemplo, en la fórmula A1 y las realizaciones del mismo).

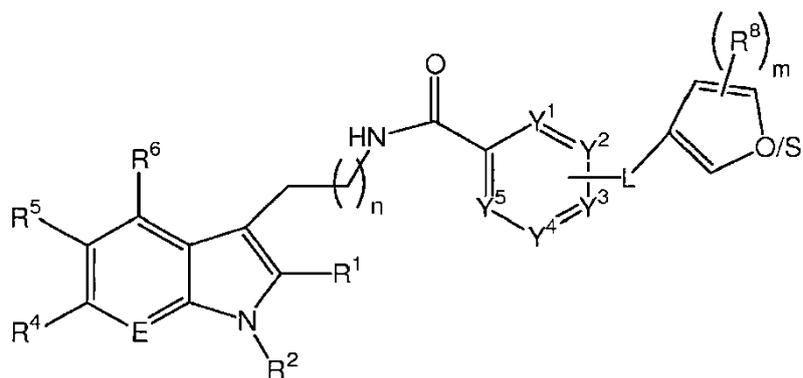
- 5 En otra realización preferida más, los compuestos tienen una estructura según la fórmula (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6) o (F7),



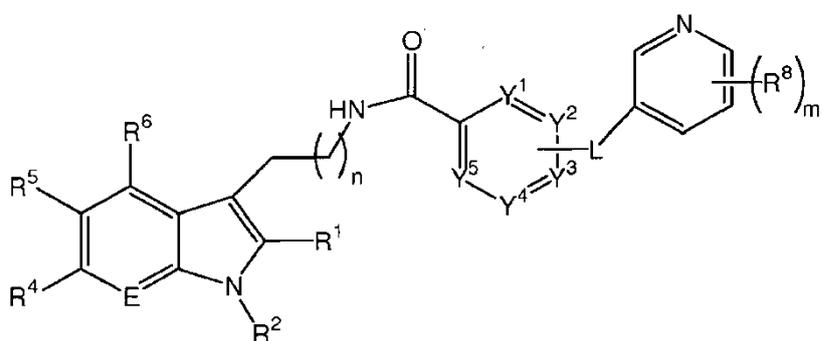
(F1)



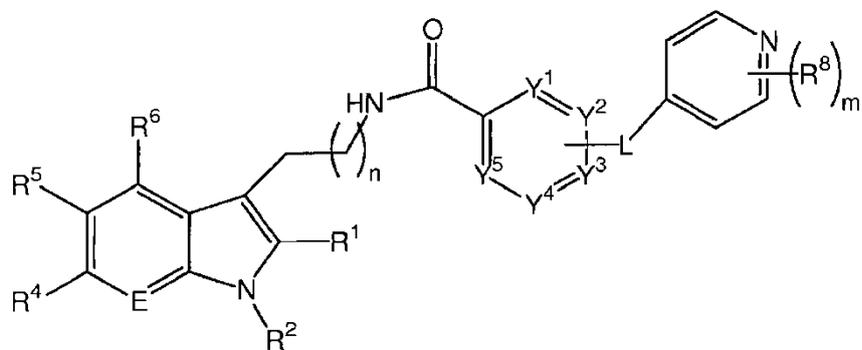
(F2)



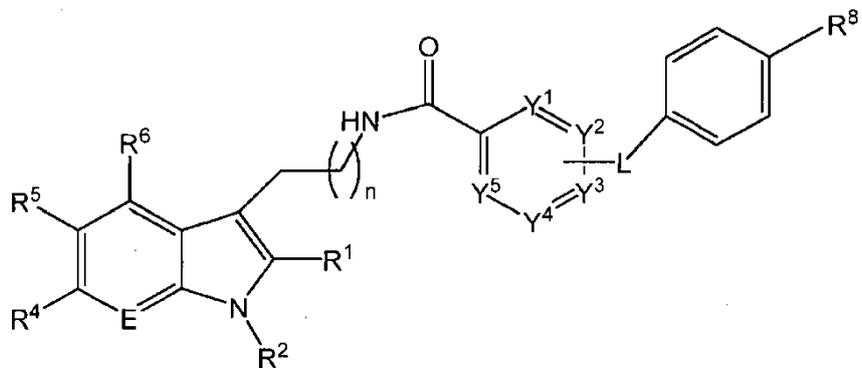
(F3)



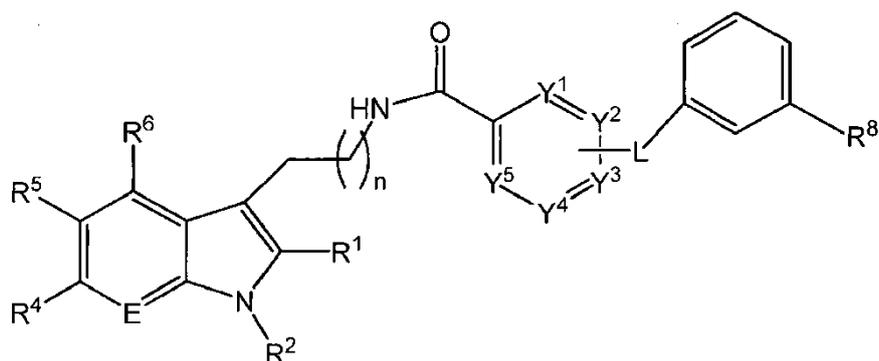
(F4)



(F5)



(F6)



(F7)

en las que E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, L, m y n tienen el mismo significado que el definido en el presente documento (por ejemplo, en la fórmula A1 y las realizaciones del mismo).

5 En una realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (A1), (A2), (A3), (B1), (B2), (B3), (C1), (C2), (C3), (D1), (D2), (D3), (D4), (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6) o (F7) o cualquier subgrupo de las mismas, en las que n es 1.

10 En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (A1), (A2), (A3), (B1), (B2), (B3), (C1), (C2), (C3), (D1), (D2), (D3), (D4), (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6) o (F7) o cualquier subgrupo de las mismas, por lo que R² es H. En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (A1), (A2), (A3), (B1), (B2), (B3), (C1), (C2), (C3), (D1), (D2), (D3), (D4), (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6) o (F7) o cualquier subgrupo de las mismas, por lo que R³ es H.

15 En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (A1), (A2), (A3), (B1), (B2), (B3), (C1), (C2), (C3), (D1), (D2), (D3), (D4), (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6) o (F7) o cualquier subgrupo de las mismas, en las que B es arilo o heteroarilo (aún más en particular es fenilo, tienilo, furanilo o piridilo) y R⁸ está seleccionado de hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, trifluorometilo; trifluorometoxi. En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas en el presente documento, por lo que R⁸ está seleccionado de hidrógeno y halógeno.

20 En una realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (A1), (A2), (A3), (B1), (B2), (B3), (C1), (C2), (C3), (D1), (D2), (D3), (D4), (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6) o (F7) o cualquier subgrupo de las mismas, en las que B es arilo y R⁸ está seleccionado de hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, trifluorometilo; trifluorometoxi.

25 En una realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (A1), (A2), (A3), (B1), (B2), (B3), (C1), (C2), (C3), (D1), (D2), (D3), (D4), (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6) o (F7) o cualquier subgrupo de las mismas, en las que B es arilo y R⁸ está seleccionado de hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi C₁₋₆, trifluorometilo; trifluorometoxi.

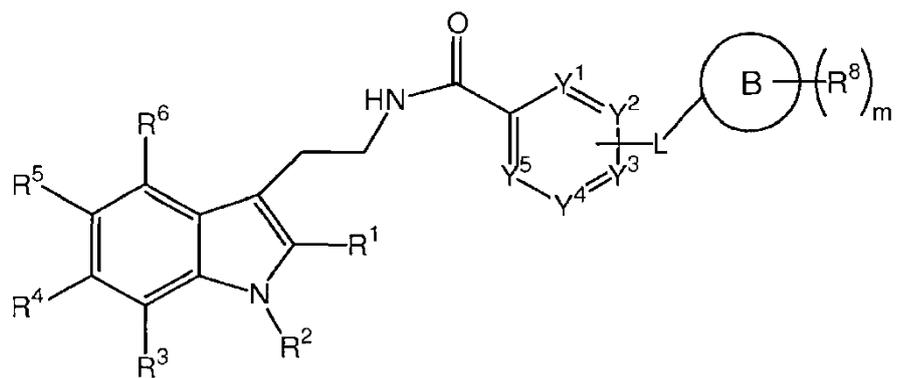
En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (A1), (A2), (A3), (B1), (B2), (B3), (C1), (C2), (C3), (D1), (D2), (D3), (D4), (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6) o (F7) o cualquier subgrupo de las mismas, por lo que el ciclo B es fenilo.

30 En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas (AA1), (A1), (A2), (A3), (B1), (B2), (B3), (C1), (C2), (C3), (D1), (D2), (D3), (D4), (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6) o (F7) o cualquier subgrupo de las mismas, por lo que L está seleccionado de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; y alquileo C₁₋₆, aún más en particular, por lo que L es alquileo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno; alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ y todavía más en particular, por lo que L es -CH₂-.

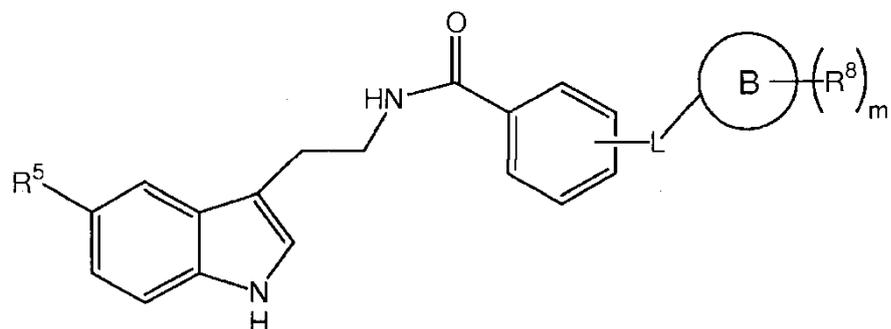
En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas en el presente documento, por lo que R¹, R³, R⁴ y R⁶ son hidrógeno.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según las fórmulas en el presente documento, en las que R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ son hidrógeno.

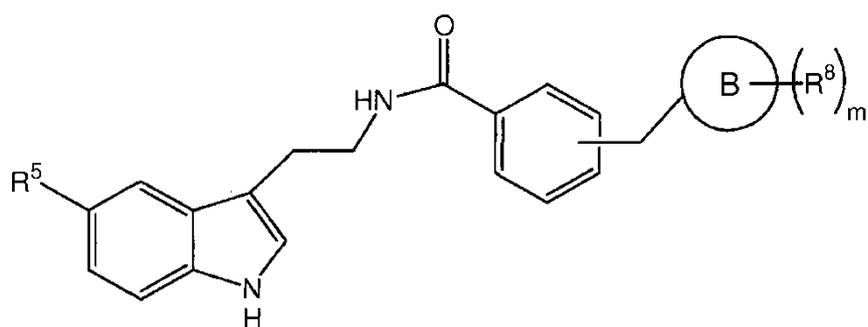
40 Una realización particular de la invención se refiere a compuestos con una estructura según la fórmula (G1), (G2), (G3), (G4), (G5), (G6) o (G7):



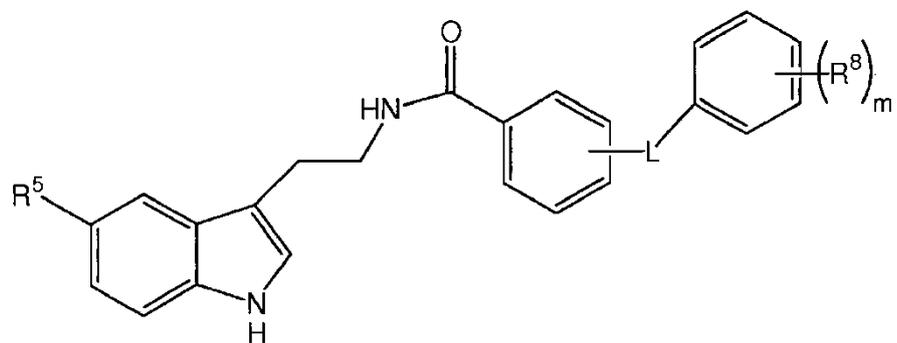
(G1)



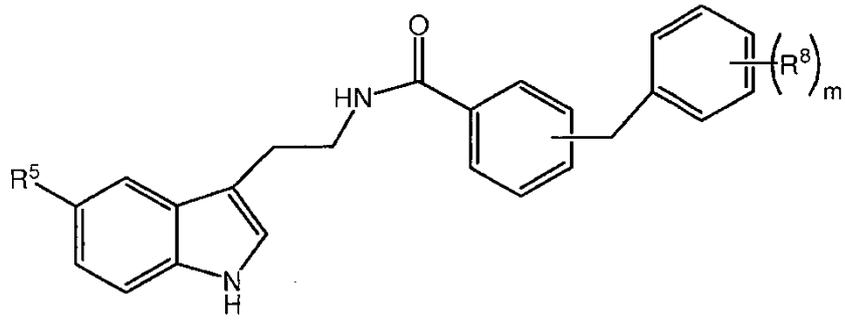
(G2)



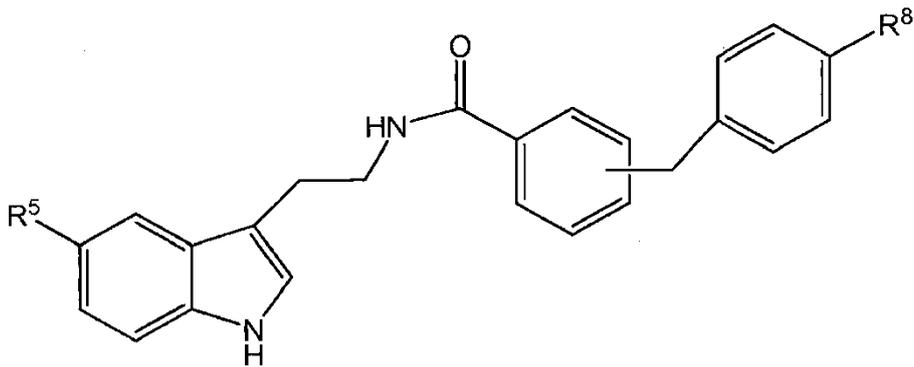
(G3)



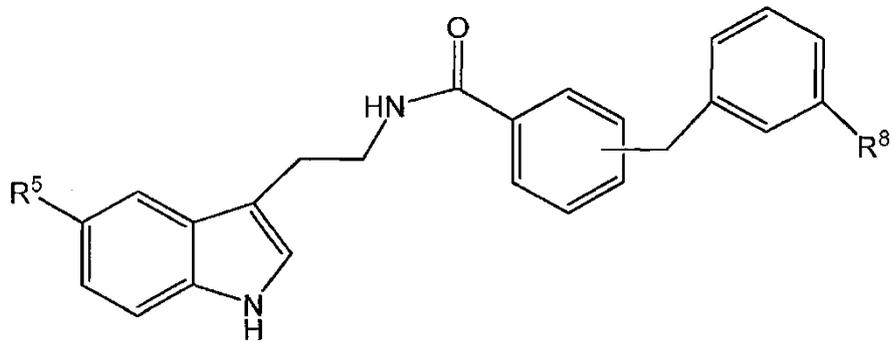
(G4)



(G5)



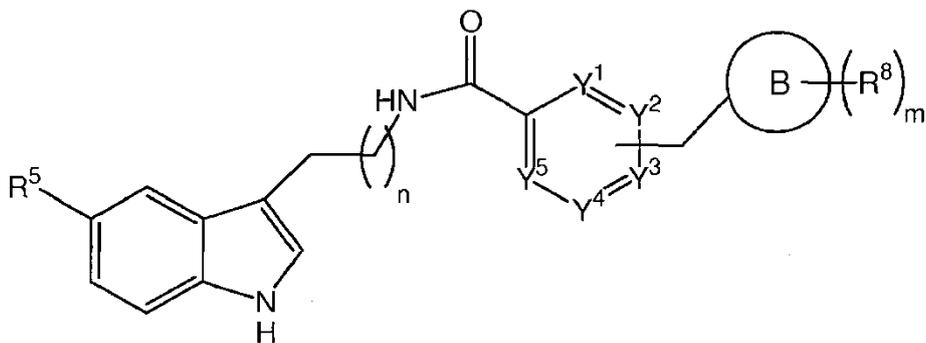
(G6)



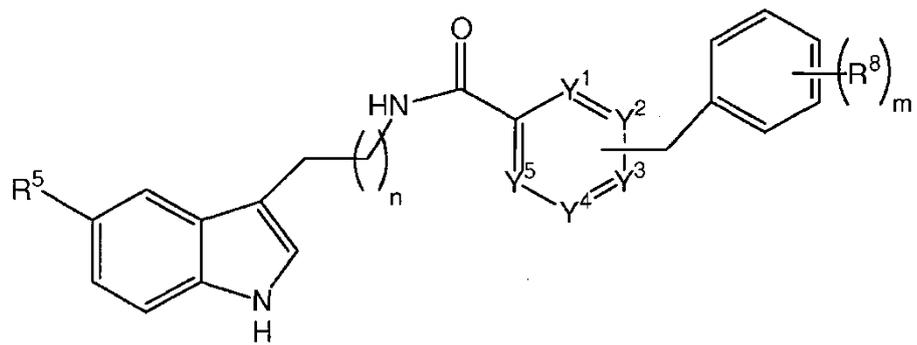
(G7)

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

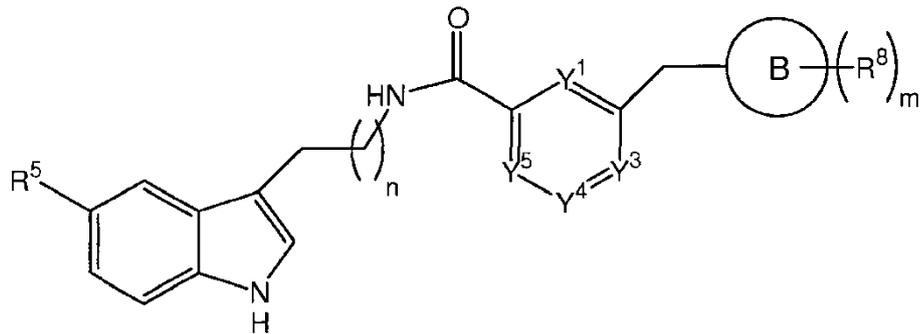
Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos con una estructura según la fórmula (H1), (H2), (H3) o (H4)



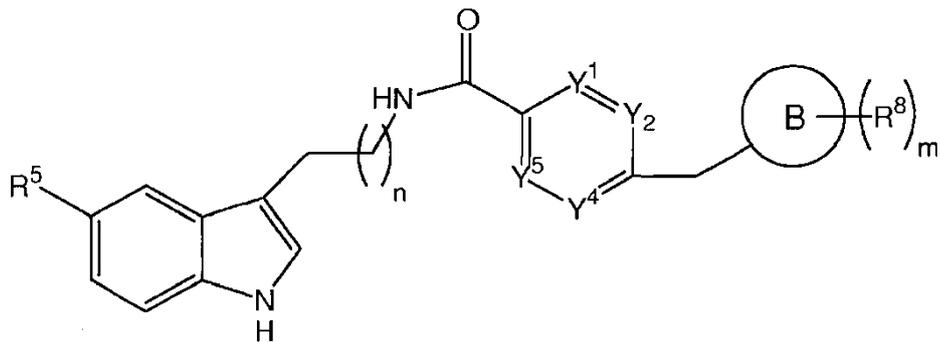
(H1)



(H2)



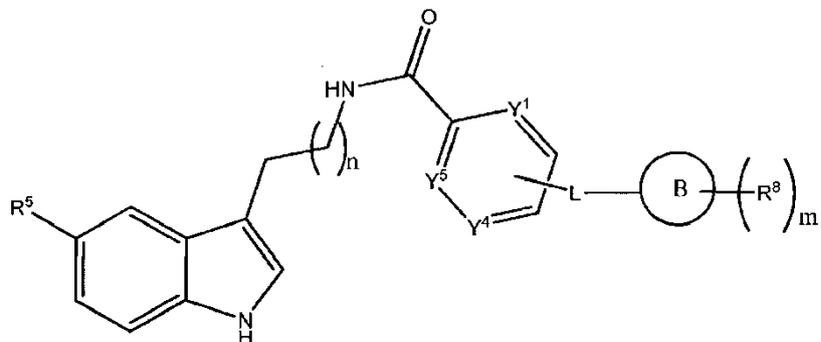
(H3)



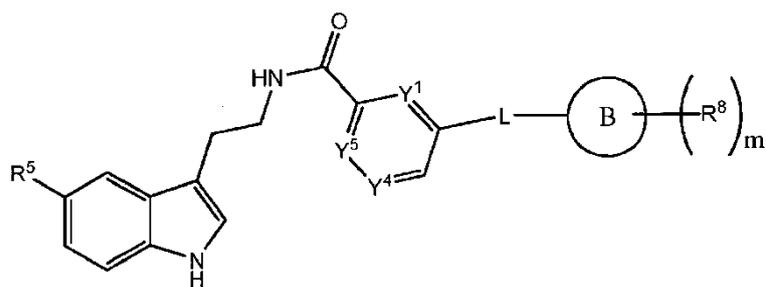
(H4)

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

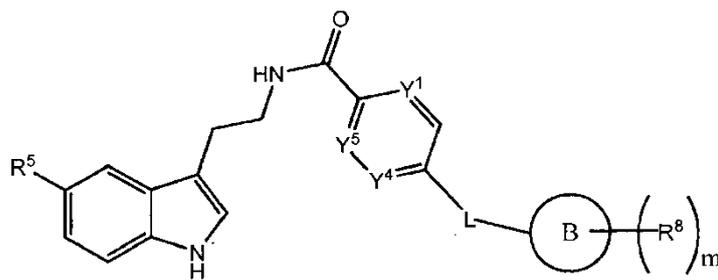
Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos con una estructura según la fórmula (I1), (I2) o (I3)



(I1)



(12)



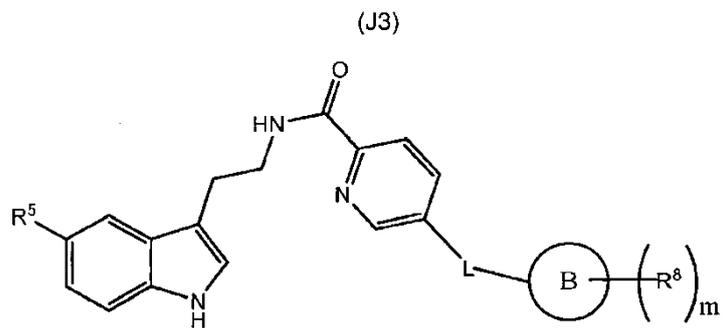
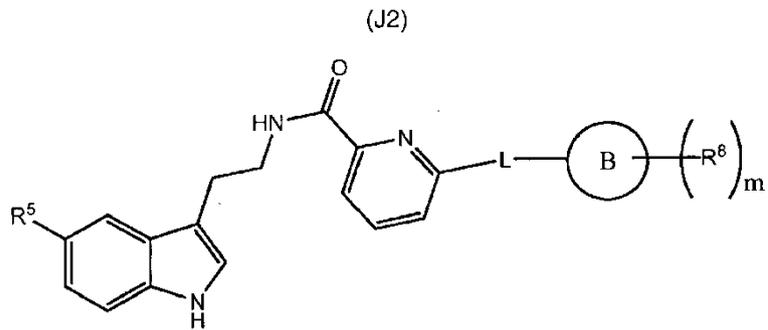
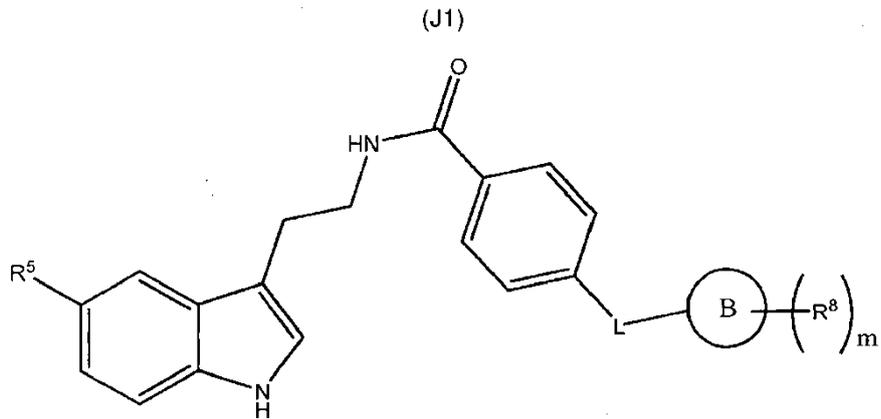
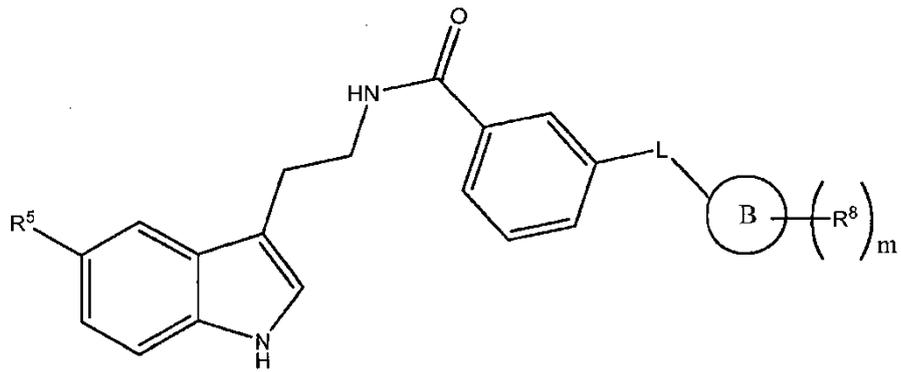
(13)

en las que

- n está seleccionado de 0; 1; o 2; preferentemente 1;
- 5 - R^5 está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; ciano; -C(O)R¹¹; alquilo C₁₋₆; arilo C₆₋₁₀; y heterociclo;
- cada uno de Y¹ y Y⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹ y N;
- cada Y⁴ es CZ¹;
- cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y halógeno;
- 10 - L está seleccionado independientemente de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquileo C₁₋₆; -CH₂-NH-; y -CH₂-NH-CH₂-;
- B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₀; y heterociclo;
- m está seleccionado de 0; 1; y 2;
- cada R⁸ está seleccionado independientemente de halógeno; alquilo C₁₋₆; -OH; alcoxi C₁₋₆; trifluorometilo; trifluorometoxi; y ciano;
- 15 - cada R¹⁰ es alquilo C₁₋₆;
- cada R¹¹ es alquilo C₁₋₆;

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

- 20 Otra particular realización de la invención se refiere a compuestos con una estructura según la fórmula (J1), (J2), (J3), o (J4)



(J4)

5 en las que

- R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; ciano; -C(O)R¹¹; alquilo C₁₋₆; arilo C₆₋₁₀; y heterociclo;
- L está seleccionado independientemente de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquileo C₁₋₆; -CH₂-NH-; y -CH₂-NH-CH₂;
- B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₀; y heterociclo;

10 - m está seleccionado de 0; 1; y 2;

- cada R⁸ está seleccionado independientemente de halógeno; alquilo C₁₋₆; -OH; alcoxi C₁₋₆; trifluorometilo; trifluorometoxi; y ciano;
- cada R¹⁰ es alquilo C₁₋₆;
- cada R¹¹ es alquilo C₁₋₆;

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

En una realización particular, los compuestos de la presente invención están seleccionados de la lista de:

- N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(morfolinometil)benzamida;
- N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(piperidin-1-ilmetil)benzamida;
- 10 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(piperazin-1-ilmetil)benzamida;
- N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida;
- N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida;
- 3-((1H-pirazol-1-il)metil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)benzamida;
- 3-((1H-imidazol-1-il)metil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)benzamida;
- 15 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida;
- 2-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)benzamida;
- 3-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)benzamida;
- 4-((1H-pirazol-1-il)metil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)benzamida;
- 4-((1H-imidazol-1-il)metil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)benzamida;
- 20 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(piperidin-1-ilmetil)benzamida;
- N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(morfolinometil)benzamida;
- 4-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)benzamida;
- N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-((ciclohexilamino)metil)benzamida;
- N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-((ciclopentilamino)metil)benzamida;
- 25 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-((ciclohexilmetilamino)metil)benzamida;
- 4-((bencilamino)metil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)benzamida;
- N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida;
- N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-((ciclohexilmetilamino)metil)benzamida;
- N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-((tiofen-2-ilmetilamino)metil)benzamida;
- 30 3-((bencilamino)metil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)benzamida;
- N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-((ciclohexilamino)metil)benzamida;
- N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-((ciclopentilamino)metil)benzamida;
- N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-((tiofen-2-ilmetilamino)metil)benzamida;
- N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(piperazin-1-ilmetil)benzamida;
- 35 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2-metilbencil)benzamida;
- N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2-metoxibencil)benzamida;
- N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2-metoxibencil)benzamida;

- N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(4-cianobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-cianobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metilbencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(4-metilbencil)benzamida;
 5 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3-metilbencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-metilbencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(4-cianobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3-cianobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(4-(trifluorometil)bencil)benzamida;
 10 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(4-(trifluorometil)bencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2-(trifluorometil)bencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-(trifluorometil)bencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2-(trifluorometil)bencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)bencil)benzamida;
 15 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(4-clorobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-clorobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2-clorobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2-fluorobencil)benzamida;
 20 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(4-clorobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2-clorobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(4-fluorobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3-fluorobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2-fluorobencil)benzamida;
 25 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3-clorobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(4-metoxibencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3-metoxibencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2-cianobencil)benzamida;
 30 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2-cianobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(4-fluorobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2,6-dimetilbencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3-cianofenilamino)benzamida;
 35 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3,5-difluorobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2-fluoro-3-metoxibencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(3,5-difluorobencil)benzamida;

- N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2-fluoro-3-metoxibencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-((5-fluoropiridin-3-il)metil)benzamida;
 N-(2-(5,7-dicloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3-fluorobencil)benzamida;
 N-((5-cloro-1H-indol-3-il)metil)-4-(3-fluorobencil)benzamida;
 5 N-((5-cloro-1H-indol-3-il)metil)-4-(3-cianobencil)benzamida;
 N-((5-cloro-1H-indol-3-il)metil)-4-(3,5-difluorobencil)benzamida;
 N-(3-(5-cloro-1H-indol-3-il)propil)-4-(3-fluorobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(tiofen-2-ilmetil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(tiofen-3-ilmetil)benzamida;
 10 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(furan-2-ilmetil)benzamida;
 3-(3-fluorobencil)-N-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(tiofen-2-ilmetil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(tiofen-3-ilmetil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(furan-3-ilmetil)benzamida;
 15 N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3-fluorobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(furan-3-ilmetil)benzamida;
 4-(3-fluorobencil)-N-(2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(piridin-3-ilmetil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(piridin-4-ilmetil)benzamida;
 20 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(furan-2-ilmetil)benzamida;
 4-(3-fluorobencil)-N-(2-(5-idroxi-1H-indol-3-il)etil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3-metoxifenoxi)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(m-toliloxi)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida;
 25 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(fenilamino)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-fenoxibenzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(fenilamino)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-fenoxibenzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(metil(fenil)amino)benzamida;
 30 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(metil(fenil)amino)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-2-metil-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-fluoro-4-(3-fluorobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-fluoro-4-(3-fluorobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida;
 35 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2,5-difluorobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2,3-difluorobencil)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-((3-fluorofenil)(metil)amino)benzamida;

N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorofenoxi)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorofenilamino)benzamida;
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)picolinamida;
 4-(3-fluorobencil)-N-(2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)etil)benzamida;
 5 N-(2-(6-cloro-5-metil-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida;
 N-(2-(5,6-dicloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida;
 4-(3-fluorobencil)-N-(2-(5-fenil-1H-indol-3-il)etil)benzamida;
 N-(2-(5-acetil-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida;
 4-(3-fluorobencil)-N-(2-(4,5,6-trifluoro-1H-indol-3-il)etil)benzamida;
 10 N-(2-(5-cloro-7-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida;
 N-(2-(5-ciano-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida;
 4-(3-fluorobencil)-N-(2-(5-morfolino-1H-indol-3-il)etil)benzamida; y
 N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-6-(3-fluorobencil)picolinamida.

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

20 Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos según la fórmula (AA1), (A1), (A2), (A3), (B1), (B2), (B3), (C1), (C2), (C3), (D1), (D2), (D3), (D4), (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6), (F7), (G1), (G2), (G3), (G4), (G5), (G6), (G7), (H1), (H2), (H3), (H4), (I1), (I2), (I3), (J1), (J2), (J3), o (J4) o cualquier subgrupo de las mismas, o todas las otras fórmulas en el presente documento o según todas las realizaciones descritas en el presente documento, e isómeros (en particular estereoisómeros o tautómeros), solvatos, hidratos o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, para su uso como una medicina o un medicamento.

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

30 La presente invención también proporciona el uso de los compuestos según la fórmula (AA1), (A1), (A2), (A3), (B1), (B2), (B3), (C1), (C2), (C3), (D1), (D2), (D3), (D4), (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6), (F7), (G1), (G2), (G3), (G4), (G5), (G6), (G7), (H1), (H2), (H3), (H4), (I1), (I2), (I3), (J1), (J2), (J3), o (J4) o cualquier subgrupo de las mismas, o todas las otras fórmulas en el presente documento o según todas las realizaciones descritas en el presente documento, e isómeros (en particular estereoisómeros o tautómeros), solvatos, hidratos o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno en un animal, más en particular un mamífero o un ser humano.

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

45 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (AA1), (A1), (A2), (A3), (B1), (B2), (B3), (C1), (C2), (C3), (D1), (D2), (D3), (D4), (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6), (F7), (G1), (G2), (G3), (G4), (G5), (G6), (G7), (H1), (H2), (H3), (H4), (I1), (I2), (I3), (J1), (J2), (J3), o (J4) o cualquier subgrupo de las mismas para su uso en un método para la prevención o el tratamiento de un trastorno en animales, más particularmente mamíferos o seres humanos, por la administración de una cantidad eficaz de uno o más tales compuestos según la fórmula (AA1), (A1), (A2), (A3), (B1), (B2), (B3), (C1), (C2), (C3), (D1), (D2), (D3), (D4), (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6), (F7), (G1), (G2), (G3), (G4), (G5), (G6), (G7), (H1), (H2), (H3), (H4), (I1), (I2), (I3), (J1), (J2), (J3), o (J4) o cualquier subgrupo de las mismas, o todas las otras fórmulas en el presente documento o según todas las realizaciones descritas en el

50

presente documento, e isómeros (en particular estereoisómeros o tautómeros), solvatos, hidratos o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, a un paciente en necesidad del mismo. En una realización particular, dicho trastorno es un trastorno neurodegenerativo, en la que más particularmente, el trastorno neurodegenerativo está seleccionado de

- 5 enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal, parkinsonismo (asociado al cromosoma 17, FTDP-17), enfermedad de Parkinson, enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal y atrofia multisistémica.

- 10 Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (AA1), (A1), (A2), (A3), (B1), (B2), (B3), (C1), (C2), (C3), (D1), (D2), (D3), (D4), (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6), (F7), (G1), (G2), (G3), (G4), (G5), (G6), (G7), (H1), (H2), (H3), (H4), (I1), (I2), (I3), (J1), (J2), (J3), o (J4) o cualquier subgrupo de las mismas, o todas las otras fórmulas en el presente documento o según todas las realizaciones descritas en el presente documento, e isómeros (en particular estereoisómeros o tautómeros), solvatos, hidratos o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

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

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

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

- hacer reaccionar una (1H-indol-3-il)metanamina, 2-(1H-indol-3-il)etanamina o 3-(1H-indol-3-il)propan-1-amina sustituida o sin sustituir con un derivado de anillo de seis miembros correctamente sustituido que lleva una función de haluro de ácido en un disolvente aprótico polar en presencia de una base fuerte a una temperatura entre -10 °C y 100 °C.
- 30 - hacer reaccionar una (1H-indol-3-il)metanamina, 2-(1H-indol-3-il)etanamina o 3-(1H-indol-3-il)propan-1-amina sustituida o sin sustituir con un derivado de anillo de seis miembros correctamente sustituido que lleva una función de ácido carboxílico en un disolvente aprótico polar en presencia de un agente de acoplamiento de formación de enlace peptídico a una temperatura entre 0 °C y 50 °C; y
- 35 - opcionalmente hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa previa en el que el anillo de seis miembros lleva un radical -CH₂LG, en el que LG es un grupo saliente, con nucleófilos adecuados (por ejemplo, aminas, alcoholes) y en presencia de una base fuerte o con derivados tales como ácido borónico, estannano o derivados de organocinc en presencia de un catalizador de paladio o cobre.

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

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

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

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

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se usa en lo anterior y en lo sucesivo, se aplican las siguientes definiciones, a menos que se indique lo contrario.

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

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

45 La combinación para un grupo "que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos que consisten en O, S y N" y "en el que opcionalmente dos o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono o heteroátomo de dicho grupo pueden tomarse conjuntamente para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂" puede combinar los dos aspectos descritos en el presente documento anteriormente e incluye, si el grupo al que se refiere es alquilo, entre otros ejemplos, CH₃-COO-, CH₃-COO-CH₂-, CH₃-NH-CO-, CH₃-NH-CO-CH₂-, CH₃-NH-CS-CH₂-, CH₃-NH-CS-NH-CH₂-, CH₃-NH-S(O)₂- y CH₃-NH-S(O)₂-NH-CH₂-.

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

55 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa hidrocarburo C₁-C₁₈ normal, secundario, o terciario, lineal o cíclico, ramificado o lineal, sin sitio de insaturación. Ejemplos son metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo (i-Bu), 2-butilo (s-Bu), 2-metil-2-propilo (t-Bu), 1-pentilo (n-pentilo), 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una realización particular, el término alquilo se refiere a hidrocarburos C₁₋₁₂, todavía más en particular a hidrocarburos C₁₋₆, también llamados alquilo C₁₋₆, como se define además en el presente documento anteriormente.

- 5 El término "alquilo lineal", como se usa en el presente documento, significa hidrocarburo C_1-C_{18} normal, secundario o terciario, lineal, ramificado o lineal, sin sitio de insaturación. Ejemplos son metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo (i-Bu), 2-butilo (s-Bu), 2-metil-2-propilo (t-Bu), 1-pentilo (n-pentilo), 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo y 3,3-dimetil-2-butilo.
- 10 Como se usa en el presente documento y a menos que se establezca de otro modo, el término "cicloalquilo" significa un radical monovalente de hidrocarburo saturado monocíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares, o un radical monovalente de hidrocarburo C_{7-10} saturado policíclico que tiene de 7 a 10 átomos de carbono tal como, por ejemplo, norbornilo, fenchilo, trimetiltricioheptilo o adamantilo. En una realización particular, el término cicloalquilo se refiere a cicloalquilo C_{3-8} , que es un término genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.
- 15 El término "alqueno", como se usa en el presente documento, es hidrocarburo C_2-C_{18} normal, secundario o terciario, lineal o cíclico, ramificado o lineal, con al menos un sitio (normalmente 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, concretamente un doble enlace carbono-carbono, sp^2 . Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etileno o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$), ciclopentenilo ($-C_5H_7$), ciclohexenilo ($-C_6H_9$) y 5-hexenilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$). El doble enlace puede estar en la configuración cis o trans. En una realización particular, el término alqueno se refiere a hidrocarburos C_{2-12} , todavía más en particular a hidrocarburos C_{2-6} , también llamados alqueno C_{2-6} , como se define además en el presente documento anteriormente.
- 20 El término "alqueno lineal", como se usa en el presente documento, se refiere a hidrocarburo C_2-C_{18} normal, secundario o terciario, lineal, ramificado o lineal, con al menos un sitio (normalmente 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, concretamente un doble enlace carbono-carbono, sp^2 . Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etileno o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$) y 5-hexenilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$). El doble enlace puede estar en la configuración cis o trans.
- 25 El término "cicloalqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a hidrocarburo C_4-C_{18} normal, secundario o terciario, cíclico, con al menos un sitio (normalmente 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, concretamente un doble enlace carbono-carbono, sp^2 . Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: ciclopentenilo ($-C_5H_7$) y ciclohexenilo ($-C_6H_9$). El doble enlace puede estar en la configuración cis o trans.
- 30 El término "alquino", como se usa en el presente documento, se refiere a hidrocarburo C_2-C_{18} normal, secundario, terciario, lineal o cíclico, ramificado o lineal, con al menos un sitio (normalmente 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, concretamente un triple enlace carbono-carbono, sp . Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: acetilénico ($-C\equiv CH$) y propargilo ($-CH_2C\equiv CH$). En una realización particular, el término alquino se refiere a hidrocarburos C_{2-12} , todavía más en particular a hidrocarburos C_{2-6} , también llamados alquino C_{2-6} , como se define además en el presente documento anteriormente.
- 35 El término "alquino lineal", como se usa en el presente documento, se refiere a hidrocarburo C_2-C_{18} normal, secundario, terciario, lineal, ramificado o lineal, con al menos un sitio (normalmente 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, concretamente un triple enlace carbono-carbono, sp . Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: acetilénico ($-C\equiv CH$) y propargilo ($-CH_2C\equiv CH$).
- 40 El término "cicloalquino", como se usa en el presente documento, se refiere a hidrocarburo C_6-C_{18} normal, secundario, terciario, cíclico, con al menos un sitio (normalmente 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, concretamente un triple enlace carbono-carbono, sp . Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: ciclohex-1-ino y etilenciclohex-1-ino.
- 45 Los términos "alqueno", como se usa en el presente documento, se refieren cada uno a un saturado, radical de hidrocarburo de cadena ramificada o lineal de 1-18 átomos de carbono (más en particular 1-12 o 1-6 átomos de carbono), y que tiene dos centros de radical monovalente derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno de los mismos átomos de carbono o dos diferentes de un alcano parental. Radicales alqueno típicos incluyen, pero no se limitan a: metileno ($-CH_2-$), 1,2-etileno ($-CH_2CH_2-$), 1,2-propileno, 1,3-propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-butileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), 1,3-butileno, 1,2-butileno, y similares.
- 50 El término "arilo", como se usa en el presente documento, significa un radical de hidrocarburo aromático de 6-20 átomos de carbono derivado por la eliminación de hidrógeno de un átomo de carbono de un sistema de anillos aromáticos parental. Grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, 1 anillo, o 2 o 3 anillos condensados juntos, radicales derivados de benceno, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares. En una realización particular, el término "sistema de anillos aromáticos parental" significa un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o un sistema de anillos bi- o tricíclico del que al menos un anillo es aromático. Por tanto, en esta realización, grupos arilo típicos
- 55 incluyen, pero no se limitan a, 1 anillo, o 2 o 3 anillos condensados juntos, radicales derivados de benceno, naftaleno, antraceno, bifenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, 1,2,6,7,8,8a-hexahidroacenaftilenilo, 1,2-dihidroacenaftilenilo, y similares.

- 5 "Arlalquileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , está sustituido con un radical arilo. Grupos arilalquileno típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquileno comprende 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo el resto alquileno del grupo arilalquileno es 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es 5 a 14 átomos de carbono.
- 10 "Arlalquenileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquenileno en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono está sustituido con un radical arilo. El grupo arilalquenileno comprende 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo el resto alquenileno del grupo arilalquenileno es 2 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es 5 a 14 átomos de carbono.
- "Arlalquinileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquinileno en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono está sustituido con un radical arilo. El grupo arilalquinileno comprende 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquinileno del grupo arilalquinileno es 2 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es 5 a 14 átomos de carbono.
- 15 El término "heterociclo", como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillos saturados, insaturados o aromáticos que incluye al menos un N, O, S o P. Así, heterociclo incluye grupos heteroarilo. Heterociclo como se usa en el presente documento incluye, a modo de ejemplo y no limitación, estos heterociclos descritos en Paquette, Leo A. "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularmente los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta el presente), en particular Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; Katritzky, Alan R., Rees, C.W. y Scriven, E. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" (Pergamon Press, 1996); y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En una realización particular, el término significa piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, bis-tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, bis-tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purínilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalínilo, quinazolínilo, cinolínilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolínilo, fenantridinilo, acridínilo, pirimidínilo, fenantrolínilo, fenazínilo, fenotiazínilo, furazanilo, fenoxazínilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, pirazolidínilo, pirazolinilo, piperazínilo, indolínilo, isoindolínilo, quinuclidínilo, morfolinilo, oxazolidínilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotienilo, benzotiazolilo e isatinoílo.
- 20 "Heterociclo-alquileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , está sustituido con un radical heterociclo. Un ejemplo de un grupo heterociclo- alquileno es 2-piridilmetileno. El grupo heterociclo-alquileno comprende 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquileno del grupo heterociclo-alquilo es 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclo es 5 a 14 átomos de carbono.
- 25 "Heterociclo-alquenileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquenilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono está sustituido con un radical heterociclo. El grupo heterociclo-alquenileno comprende 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquenileno del grupo heterociclo-alquenileno es 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclo es 5 a 14 átomos de carbono.
- 30 "Heterociclo-alquinileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquinileno en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono está sustituido con un radical heterociclo. El grupo heterociclo-alquinileno comprende 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquinileno del grupo heterociclo-alquinileno es 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclo es 5 a 14 átomos de carbono.
- 35 "Heteroarilo" significa un sistema de anillos aromáticos que incluye al menos un N, O, S o P. Ejemplos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridilo, dihidropiridilo, piridazinilo, pirimidínilo, pirazinilo, s-triazinilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofuranilo, tienilo y pirrolilo.
- 40 "Heteroaril-alquileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , está sustituido con radical heterociclo. Un ejemplo de un grupo heteroaril-alquileno es 2-piridilmetileno. El grupo heteroaril-alquileno comprende 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquileno del grupo heteroaril-alquileno es 1 a 6 átomos de carbono y el resto heteroarilo es 5 a 14 átomos de carbono.
- 45 "Heteroaril-alquenileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquenilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono está sustituido con un radical heteroarilo. El grupo heteroaril-alquenileno comprende 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquenileno del grupo heteroaril-alquenileno es 2 a 6 átomos de carbono y el resto heteroarilo es 5 a 14 átomos de carbono.
- 50 "Heteroaril-alquinileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquinileno en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono está sustituido con un radical heteroarilo. El grupo heteroaril-alquinileno comprende 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquinileno del grupo heteroaril-alquinileno es 2 a 6 átomos de carbono y el resto heteroarilo es 5 a 14 átomos de carbono.
- 55

"Heteroaril-alquinileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquinilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono está sustituido con radical heteroarilo. El grupo heteroaril-alquinileno comprende 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquinileno del grupo heteroaril-alquinileno es 2 a 6 átomos de carbono y el resto heteroarilo es 5 a 14 átomos de carbono.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

50 Pueden obtenerse formas estereoisoméricas puras de los compuestos y productos intermedios de la presente invención por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros pueden separarse entre sí por la cristalización selectiva de sus sales diaestereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico y ácido canforsulfónico. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, a condición de que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferentemente, si se desea un estereoisómero

específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoespecífica. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

5 Los racematos diaestereoméricos de los compuestos de la invención pueden obtenerse por separado por métodos convencionales. Métodos de separación física apropiados que pueden emplearse ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, por ejemplo cromatografía en columna.

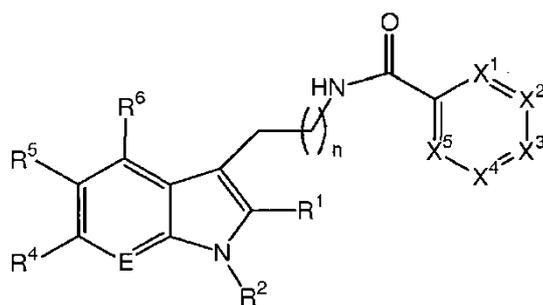
10 Para uso terapéutico, sales de los compuestos de la invención son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable, sales que pueden denominarse sales de adición de ácido y de base farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, sales de ácidos y bases que son farmacéuticamente no aceptables pueden también encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, tanto farmacéuticamente aceptables como no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

15 Las sales de adición de ácido y de base farmacéuticamente aceptables como se mencionaron anteriormente en este documento pretenden comprender las formas de sal de adición de ácido y de base no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos son capaces de formar. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con tal ácido apropiado en una forma de anión. Aniones apropiados comprenden, por ejemplo, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclato, trietoduro, y similares. En cambio, dichas formas de sal pueden convertirse mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

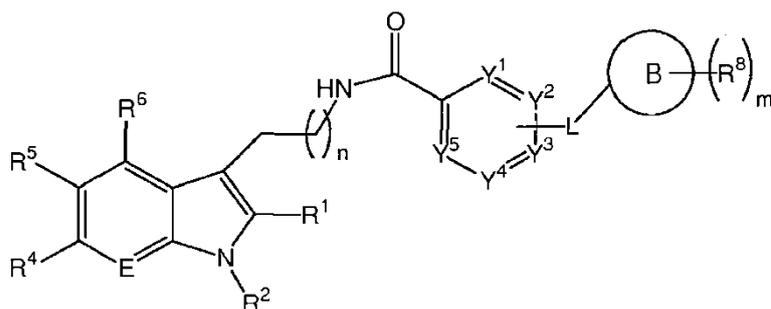
25 Los compuestos de la invención que contienen un protón ácido también pueden convertirse en sus formas de sal de adición de metal o de amina no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas en una forma de catión. Sales básicas apropiadas comprenden aquellas formadas con cationes orgánicos tales como benzatrina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, y similares; y aquellas formadas con cationes metálicos tales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc, y similares. En cambio, dichas formas de sal pueden convertirse mediante tratamiento con un ácido apropiado en la forma libre.

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

Un primer aspecto de la presente invención, por tanto, proporciona compuestos según la fórmula (AA1) o (A1),



(AA1)



(A1)

en las que E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, L, B, m y n tienen el mismo significado que el definido en el presente documento (incluyendo en el sumario de la invención, las fórmulas y realizaciones del mismo).

5 Según una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (AA1), (A1), (A2), (A3), (B1), (B2), (B3), (C1), (C2), (C3), (D1), (D2), (D3), (D4), (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6), (F7), (G1), (G2), (G3), (G4), (G5), (G6), (G7), (H1), (H2), (H3), (H4), (I1), (I2), (I3), (J1), (J2), (J3), o (J4) o cualquier subgrupo de las mismas, en las que E es CR³; o N; preferentemente E es CR³,

10 cada R¹, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo; aril C₆₋₁₀-alquilenilo C₁₋₆; aril C₆₋₁₀-alquenileno C₂₋₆; aril C₆₋₁₀-alquinileno C₂₋₆; heterociclo-alquilenilo C₁₋₆; heterociclo-alquenileno C₂₋₆; y heterociclo-alquinileno C₂₋₆; preferentemente cada R¹, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo; aril C₆₋₁₀-alquilenilo C₁₋₆; heterociclo-alquilenilo C₁₋₆; preferentemente cada R¹, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -O-alquilo C₁₋₄; trifluorometilo; trifluorometoxi; -ciano; alquilo C₁₋₄; arilo C₆; aril C₆-alquilenilo C₁₋₆; preferentemente cada R¹, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; metoxi; trifluorometilo; trifluorometoxi; -ciano; alquilo C₁₋₄; arilo C₆; preferentemente cada R¹, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; trifluorometilo; alquilo C₁₋₂; preferentemente cada R¹, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; flúor; o cloro; preferentemente cada R¹, R⁴ y R⁶ es independientemente hidrógeno;

25 R³ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo; aril C₆₋₁₀-alquilenilo C₁₋₆; aril C₆₋₁₀-alquenileno C₂₋₆; aril C₆₋₁₀-alquinileno C₂₋₆; heterociclo-alquilenilo C₁₋₆; heterociclo-alquenileno C₂₋₆; y heterociclo-alquinileno C₂₋₆; preferentemente R³ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo; aril C₆₋₁₀-alquilenilo C₁₋₆; heterociclo-alquilenilo C₁₋₆; preferentemente R³ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -O-alquilo C₁₋₄; trifluorometilo; trifluorometoxi; -ciano; alquilo C₁₋₄; arilo C₆; aril C₆-alquilenilo C₁₋₆; preferentemente R³ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; metoxi; trifluorometilo; trifluorometoxi; -ciano; alquilo C₁₋₄; arilo C₆; preferentemente R³ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; trifluorometilo; alquilo C₁₋₂; preferentemente R³ está seleccionado de hidrógeno; flúor; o cloro; preferentemente R³ es hidrógeno;

35 R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; y alquinilo C₂₋₆; preferentemente R² está seleccionado de hidrógeno; o alquilo C₁₋₆; preferentemente R² está seleccionado de hidrógeno; o alquilo C₁₋₂; preferentemente R² es hidrógeno;

40 R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo; aril C₆₋₁₀-alquilenilo C₁₋₆; aril C₆₋₁₀-alquenileno C₂₋₆; aril C₆₋₁₀-alquinileno C₂₋₆; heterociclo-alquilenilo C₁₋₆; heterociclo-alquenileno C₂₋₆; y heterociclo-alquinileno C₂₋₆; preferentemente R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)R¹¹; alquilo; arilo; heterociclo; arilalquilenilo; heterociclo-alquilenilo; preferentemente R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo; aril C₆₋₁₀-alquilenilo C₁₋₆; preferentemente R⁵ está seleccionado de halógeno; -ciano; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; -C(O)alquilo C₁₋₄; -NR¹²R¹³; alquilo C₁₋₆; fenilo; morfolinilo; preferentemente R⁵ está seleccionado de cloro, flúor; -ciano; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; alquilo C₁₋₆; fenilo; morfolinilo; preferentemente R⁵ está seleccionado de cloro, flúor, metilo o ciano;

n es 1 o 0; preferentemente n es 1;

55 cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹; o N; en las que al menos dos de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ están seleccionados de CZ¹; preferentemente cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹; o N; en las que al menos tres de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ están seleccionados de CZ¹; preferentemente estando Z¹ seleccionado de hidrógeno, alquilo o Z², y Z² es halógeno;

L está seleccionado de alquilenilo C₁₋₆; -O-; -NH-; -NR¹⁰-; y en el que dicho alquilenilo C₁₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en O, y N; preferentemente L está seleccionado de alquilenilo C₁₋₆; -O-; -NH-; -N(alquil C₁₋₆); alquilen C₁₋₃-NH-alquilenilo C₁₋₃; alquilen C₁₋₅-NH-; preferentemente L está seleccionado de alquilenilo C₁₋₄; -O-; -NH-; -N(alquil C₁₋

4-); alquilen C₁₋₂-NH-alquilen C₁₋₂; alquilen C₁₋₄-NH-; preferentemente L está seleccionado de alquilen C₁₋₂; -O-; -NH-; -N(alquil C₁₋₂)-; -CH₂-NH-CH₂-; -CH₂-NH-; preferentemente L está seleccionado de -CH₂-; -O-; -NH-; -N(CH₃)-; -CH₂-NH-CH₂-; -CH₂-NH-; preferentemente L está seleccionado de -CH₂-; -O-; -NH-; -CH₂-NH-CH₂-; más preferentemente L es -CH₂;

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

m es 0, 1, 2 o 3; preferentemente m es 0, 1 o 2, preferentemente m es 0 o 1;

30 cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alqueno; alquínulo; -OH; -OR²⁰; -SH; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; -C(O)NR²²R²³; y -C(O)R²¹; preferentemente cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; -OH; -OR²⁰; -SH; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -ciano; preferentemente cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; -OR²⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; -ciano; en las que R²⁰ es alquilo; preferentemente cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆; -OR²⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; -ciano; en las que R²⁰ es alquilo C₁₋₆; preferentemente cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₄; -OR²⁰; trifluorometilo; -ciano; en las que R²⁰ es alquilo C₁₋₂; preferentemente cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; flúor; cloro; alquilo C₁₋₂; -OCH₃; trifluorometilo; -ciano;

cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C₁₋₆; y Z²;

40 cada Z² está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR²⁰; -SH; -SR²⁰; -S(O)R²¹; -S(O)₂R²¹; -SO₂NR²²R²³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR²²R²³; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; y -C(O)R²¹; preferentemente cada Z² está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR²⁰; -SH; trifluorometilo; trifluorometoxi; -NR²²R²³; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; y -C(O)R²¹; preferentemente cada Z² está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -O-alquilo C₁₋₆; trifluorometilo; trifluorometoxi; -ciano; preferentemente cada Z² está seleccionado independientemente de flúor; cloro; -OH; -O-alquilo C₁₋₃; trifluorometilo; trifluorometoxi; -ciano;

45 cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; arilo; heterociclo; arilalquilen; heterociclo-alquilen; preferentemente cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo; aril C₆₋₁₀-alquilen C₁₋₆; preferentemente cada R¹⁰ es independientemente alquilo C₁₋₆;

50 cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo, alquilo; arilo; heterociclo; arilalquilen; heterociclo-alquilen; preferentemente cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo C₁₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo; aril C₆₋₁₀-alquilen C₁₋₆; preferentemente cada R¹¹ es independientemente de hidroxilo o alquilo C₁₋₆;

55 cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; arilo; heterociclo; arilalquilen; heterociclo-alquilen; y en las que R¹² y R¹³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros; preferentemente cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; arilo; heterociclo; arilalquilen; preferentemente cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C₁₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo;

- cada R²⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; preferentemente cada R²⁰ está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆; preferentemente cada R²⁰ está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄;
- 5 cada R²¹ está seleccionado independientemente de alquilo; preferentemente cada R²¹ está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆; preferentemente cada R²¹ está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄;
- 10 cada R²² y R²³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; o alquilo; y en las que R²² y R²³ pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros no aromático; preferentemente cada R²² y R²³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; o alquilo; preferentemente cada R²² y R²³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; o alquilo C₁₋₆.
- Según una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (AA1), (A1), (A2), (A3), (B1), (B2), (B3), (C1), (C2), (C3), (D1), (D2), (D3), (D4), (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6), (F7), (G1), (G2), (G3), (G4), (G5), (G6), (G7), (H 1), (H2), (H3), (H4), (I1), (I2), (I3), (J1), (J2), (J3), o (J4) o cualquier subgrupo de las mismas, en las que E es CR³,
- 15 cada R¹, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo; aril C₆₋₁₀-alquileno C₁₋₆; heterociclo-alquileno C₁₋₆;
- R³ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; alquilo C₁₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo; aril C₆₋₁₀-alquileno C₁₋₆; heterociclo-alquileno C₁₋₆;
- 20 R² está seleccionado de hidrógeno; o alquilo C₁₋₆;
- R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)R¹¹; alquilo; arilo; heterociclo; arilalquileno; heterociclo-alquileno;
- n es 1;
- 25 cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹; o N; en las que al menos tres de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ están seleccionados de CZ¹;
- L está seleccionado de alquileno C₁₋₆; -O-; -NH-; -N(alquil C₁₋₆); alquilen C₁₋₃-NH-alquileno C₁₋₃; alquilen C₁₋₅-NH-;
- 30 B está seleccionado de arilo; o heterociclo; preferentemente B está seleccionado de arilo C₆₋₁₀; o heterociclo; B está seleccionado de arilo C₆₋₁₀; heteroarilo o morfolinilo; preferentemente B está seleccionado de fenilo, piridilo, dihidropiridilo, piperidilo, tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tinaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, bis-tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, bis-tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromonilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazínilo, fenotiazínilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotienilo, benzotiazolilo o isatinoilo; preferentemente B está seleccionado de fenilo, piridilo, dihidropiridilo, piperidilo, tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tinaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, bis-tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, bis-tetrahidropiranilo, piranilo, 2H-pirrolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, pirimidinilo; preferentemente B está seleccionado de fenilo, piridilo, piperidilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo; preferentemente B está seleccionado de fenilo, furanilo o tienilo;
- 45 m es 0, 1 o 2,
- 50 cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; -OH; -OR²⁰; -SH; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -ciano;
- cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C₁₋₆; y Z²;
- cada Z² está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR²⁰; -SH; trifluorometilo; trifluorometoxi; -NR²²R²³; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; y -C(O)R²¹;

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

cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo C₁₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo; aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₆;

cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; arilo; heterociclo; arilalquileo;

5 cada R²⁰ está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆;

cada R²¹ está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆;

10 Según una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (A1), (AA1), (A2), (A3), (B1), (B2), (B3), (C1), (C2), (C3), (D1), (D2), (D3), (D4), (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6), (F7), (G1), (G2), (G3), (G4), (G5), (G6), (G7), (H1), (H2), (H3), (H4), (I1), (I2), (I3), (J1), (J2), (J3), o (J4) o cualquier subgrupo de las mismas, en las que E es CR³,

cada R¹, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -O-alquilo C₁₋₄; trifluorometilo; trifluorometoxi; -ciano; alquilo C₁₋₄; arilo C₆; aril C₆-alquileo C₁₋₆;

R³ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; -O-alquilo C₁₋₄; trifluorometilo; trifluorometoxi; -ciano; alquilo C₁₋₄; arilo C₆; aril C₆-alquileo C₁₋₆;

15 R² está seleccionado de hidrógeno; o alquilo C₁₋₂; R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo; aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₆;

n es 1;

20 cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹; o N; en las que al menos tres de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ están seleccionados de CZ¹, estando Z¹ seleccionado de hidrógeno, alquilo o Z², y Z² es halógeno;

L está seleccionado de alquileo C₁₋₄; -O-; -NH-; -N(alquil C₁₋₄); alquilen C₁₋₂-NH-alquileo C₁₋₂; alquilen C₁₋₄-NH-;

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

m es 0, 1 o 2,

45 cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; -OR²⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; -ciano; en la que R²⁰ es alquilo;

cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C₁₋₆; y Z²; cada Z² está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -O-alquilo C₁₋₆; trifluorometilo; trifluorometoxi; -ciano;

cada R¹⁰ es independientemente alquilo C₁₋₆;

50 cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C₁₋₆; arilo C₆₋₁₀; heterociclo

cada R²⁰ está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄.

Según una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (A1) (AA1), (A2), (A3), (B1), (B2), (B3), (C1), (C2), (C3), (D1), (D2), (D3), (D4), (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6), (F7), (G1), (G2), (G3), (G4), (G5), (G6), (G7), (H1), (H2), (H3), (H4), (I1), (I2), (I3), (J1), (J2), (J3), o (J4) o cualquier subgrupo de las mismas, en las que E es CR³,

5 cada R¹, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; flúor; o cloro;

R³ está seleccionado de hidrógeno; halógeno; -OH; metoxi; trifluorometilo; trifluorometoxi; -ciano; alquilo C₁₋₄; arilo C₆;

R² es hidrógeno;

10 R⁵ está seleccionado de halógeno; -ciano; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; -C(O)alquilo C₁₋₄; -NR¹²R¹³; alquilo C₁₋₆; fenilo; morfolinilo;

n es 1;

cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹; o N; en las que al menos tres de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ están seleccionados de CZ¹, estando Z¹ seleccionado de hidrógeno, o halógeno;

L está seleccionado de alquilenos C₁₋₂; -O-; -NH-; -N(alquil C₁₋₂)-; -CH₂-NH-CH₂-; -CH₂-NH-;

15 B está seleccionado de fenilo, piridilo, dihidropiridilo, piperidilo, tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, bis-tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, bis-tetrahidropirano, pirano, 2H-pirrolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizino, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, pirimidinilo;

20 preferentemente B está seleccionado de fenilo, piridilo, piperidilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo; preferentemente B está seleccionado de fenilo, furanilo o tienilo;

m es 0, 1 o 2, preferentemente m es 0 o 1;

25 cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₄; -OR²⁰; trifluorometilo; -ciano; en la que R²⁰ es alquilo C₁₋₂; preferentemente cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; flúor; cloro; alquilo C₁₋₂; -OCH₃; trifluorometilo; -ciano;

cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo C₁₋₆; y Z²;

cada Z² está seleccionado independientemente de flúor; cloro; -OH; -O-alquilo C₁₋₃; trifluorometilo; trifluorometoxi; -ciano;

cada R¹⁰ es independientemente alquilo C₁₋₆;

30 cada R¹² y R¹³ está seleccionado independientemente de hidrógeno; o alquilo C₁₋₆.

La presente invención también engloba una composición farmacéutica que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según las fórmulas en el presente documento tales como (AA1), (A1) o cualquier subgrupo o realización de las mismas o un estereoisómero, enantiómero o tautómero de las mismas.

35 La presente invención también engloba compuestos de las fórmulas en el presente documento o cualquier subgrupo o realización de las mismas o un estereoisómero, enantiómero, tautómero, solvato, hidrato, o sal de los mismos para su uso como una medicina.

40 La presente invención también engloba compuestos de las fórmulas en el presente documento o de cualquier subgrupo o realización de las mismas o un estereoisómero, enantiómero, tautómero, solvato, hidrato, o sal de los mismos para su uso como una medicina para la prevención o el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

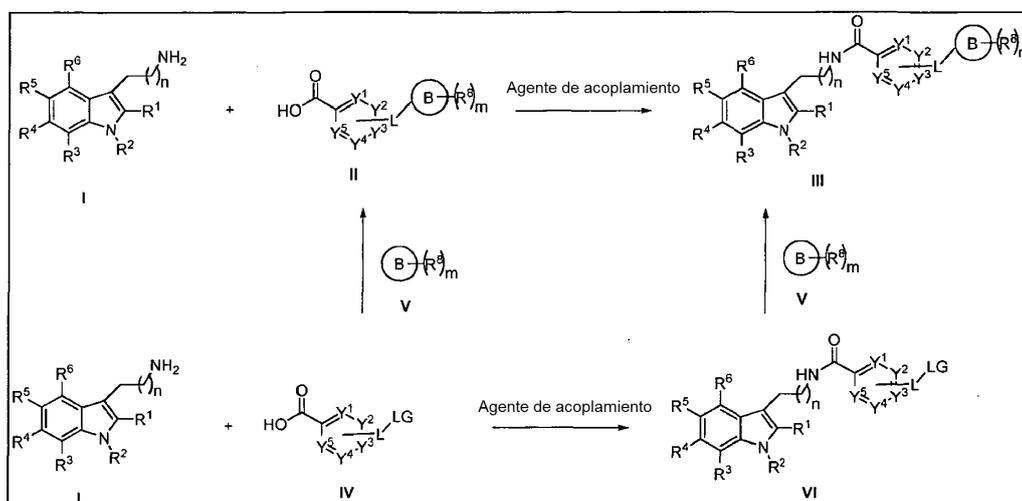
Se conocen métodos de preparación de diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de principio activo, o serán evidentes en vista de la presente divulgación, para aquellos expertos en esta técnica. Para ejemplos de métodos de preparación de composiciones farmacéuticas, véase (Remington; The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21ª Ed, 2005).

- 5 Dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos de la presente invención requeridas para prevenir o tratar la afección médica son fácilmente determinadas por un experto habitual en la materia usando enfoques preclínicos y clínicos familiares para las técnicas medicinales. La dosis del compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que van a administrarse dependen del caso individual y, como es habitual, debe adaptarse a las condiciones del caso individual para un efecto óptimo. Así, depende, por supuesto, de la frecuencia de administración y de la potencia y duración de la acción del compuesto empleado en cada caso para la terapia o profilaxis, pero también de la naturaleza y gravedad de la enfermedad y síntomas, y del sexo, edad, peso, co-medicación y sensibilidad individual del sujeto que va a tratarse y de si la terapia es aguda o profiláctica. El porcentaje de fármaco presente en la formulación también es un factor. La dosis puede adaptarse en función del peso y para aplicaciones pediátricas. En el caso de administración por vía oral, la dosificación para adultos puede variar de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 4000 mg por día, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg por día, más preferentemente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg por día, de un compuesto de la invención o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosificación diaria puede administrarse como dosis única o en dosis divididas y, además, el límite superior también puede ser superado cuando se encuentre que se indica esto.
- 10
- 15
- 20 Los compuestos novedosos de la invención pueden prepararse por los siguientes métodos que se ejemplifican además en los ejemplos.

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

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

Esquema 1:



Esquema 1: Todos de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, L, B, n, m y LG son como se describen para los compuestos de la presente invención y sus realizaciones y fórmulas.

- 30 Los productos intermedios de fórmula I están comercialmente disponibles o se sintetizan mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante. Puede encontrarse información más detallada en las siguientes referencias (por ejemplo, Journal of Fluorine Chemistry, 127(9), 1256-1260, 2006; Medicinal Chemistry, 3(6), 561-571, 2007; documento WO 2006007542; J. Org. Chem., 71(18), 7028-7034, 2006; Organic Letters, 4(16), 2613-2615, 2002; Tetrahedron Letters, 43(5), 787-790, 2002; Synlett, 8, 1311-1315, 2005; Journal of the American Chemical Society, 130(12), 3853-3865, 2008; Journal of Medicinal Chemistry, 49(21), 6408-6411, 2006; Journal of Medicinal Chemistry, 47(15), 3823-3842, 2004).
- 35

- La condensación de productos intermedios de fórmula I con productos intermedios de fórmula II (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante), mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante, proporciona compuestos de fórmula III. En una manera similar, la condensación de productos intermedios de fórmula I con productos intermedios de fórmula IV (comercialmente disponible o sintetizado mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más
- 40

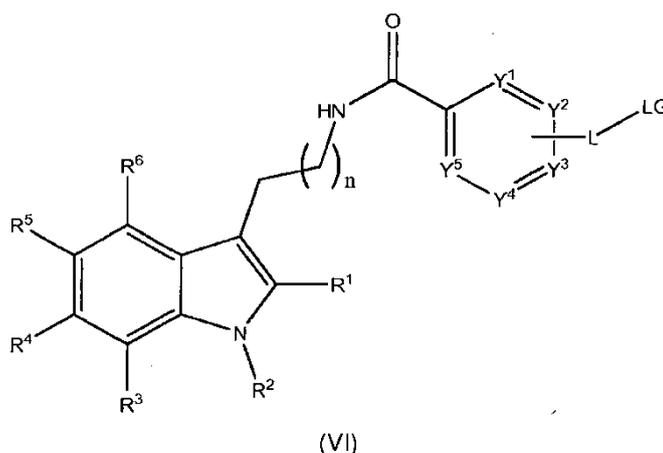
adelante), mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante, proporciona productos intermedios de fórmula VI, que pueden ser posteriormente convertidos en compuestos de fórmula II con un precursor adecuado del producto intermedio de fórmula V mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia o como se exponen en los ejemplos más adelante.

- 5 La estrategia resumidamente explicada en el Esquema 1 puede aplicarse para la síntesis de cualquier sistema de anillos de 6 miembros aromático (por ejemplo, benceno, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina).

Los compuestos resultantes pueden convertirse opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable o viceversa según los métodos conocidos por el experto en la técnica.

- 10 Además, los compuestos resultantes pueden convertirse entre sí siguiendo reacciones de transformación de grupos funcionales conocidas en la técnica. Por ejemplo, pueden N-alkilarse grupos amino, reducirse grupos nitro a grupos amino, un átomo de halógeno puede intercambiarse por otro halógeno.

Otro aspecto de la presente invención, por tanto, proporciona productos intermedios de fórmula VI



- 15 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , L, n, y LG son cada uno como se define en el presente documento, y los isómeros (en particular estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros), solvatos, hidratos o sales de los mismos.

- 20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de preparación de nuevos productos intermedios de fórmula VI, como se representa anteriormente, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , L, n y LG son cada uno como se define en el presente documento, y los isómeros (en particular estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros), solvatos, hidratos o sales de los mismos; por condensación de productos intermedios de fórmula I con productos intermedios de fórmula IV (comercialmente disponibles o sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la técnica o como se expone en los ejemplos a continuación), mediante procedimientos conocidos para el experto en la técnica o como se expone en los ejemplos a continuación.

Ejemplos

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

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

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

Las eluciones se llevaron a cabo con los métodos descritos en las siguientes tablas, y las longitudes de onda de detección se fijaron a 210 y 254 nm.

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

Disolvente B: acetonitrilo calidad para HPLC.

Método 1 de HPLC

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

Método 2 de HPLC

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

5 Compuestos a modo de ejemplo de la presente invención se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

CÓDIGO	ESTRUCTURA	CÓDIGO	ESTRUCTURA	CÓDIGO	ESTRUCTURA
Cpd001		Cpd011		Cpd021	
Cpd002		Cpd012		Cpd022	
Cpd003		Cpd013		Cpd023	
Cpd004		Cpd014		Cpd024	
Cpd005		Cpd015		Cpd025	

CÓDIGO	ESTRUCTURA	CÓDIGO	ESTRUCTURA	CÓDIGO	ESTRUCTURA
Cpd006		Cpd016		Cpd026	
Cpd007		Cpd017		Cpd027	
Cpd008		Cpd018		Cpd028	
Cpd009		Cpd019		Cpd029	
Cpd010		Cpd020		Cpd030	
Cpd031		Cpd041		Cpd051	
Cpd032		Cpd042		Cpd052	
Cpd033		Cpd043		Cpd053	
Cpd034		Cpd044		Cpd054	
Cpd035		Cpd045		Cpd055	
Cpd036		Cpd046		Cpd056	
Cpd037		Cpd047		Cpd057	
Cpd038		Cpd048		Cpd058	

CÓDIGO	ESTRUCTURA	CÓDIGO	ESTRUCTURA	CÓDIGO	ESTRUCTURA
Cpd039		Cpd049		Cpd059	
Cpd040		Cpd050		Cpd060	
Cpd061		Cpd071		Cpd081	
Cpd062		Cpd072		Cpd082	
Cpd063		Cpd073		Cpd083	
Cpd064		Cpd074		Cpd084	
Cpd065		Cpd075		Cpd085	
Cpd066		Cpd076		Cpd086	
Cpd067		Cpd077		Cpd087	
Cpd068		Cpd078		Cpd088	
Cpd069		Cpd079		Cpd089	
Cpd070		Cpd080		Cpd090	

CÓDIGO	ESTRUCTURA	CÓDIGO	ESTRUCTURA	CÓDIGO	ESTRUCTURA
Cpd091		Cpd101		Cpd111	
Cpd092		Cpd102		Cpd112	
Cpd093		Cpd103		Cpd113	
Cpd094		Cpd104		Cpd114	
Cpd095		Cpd105		Cpd115	
Cpd096		Cpd106		Cpd116	
Cpd097		Cpd107		Cud117	
Cpd098		Cpd108			
Cpd099		Cpd109			
Cpd100		Cpd110			

PARTE A

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN DE PRODUCTOS INTERMEDIOS

PRODUCTO INTERMEDIO 1 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida.

- 5 Se añadió trietilamina (1,93 ml; 13,78 mmoles) a 0 °C a una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (1,3 g; 5,51 mmoles) y cloruro de 3-(clorometil)benzoílo (1,13 g; 5,79 mmoles) en diclorometano (75 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando 1,45 g (76 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 347 (M+H), 369 (M+Na); ESI/APCI(-): 345 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s, 1 H); 8,68 (t, 1 H); 7,91 (s, 1 H); 7,80 (d, 1 H); 7,63 (s, 1 H); 7,59 (d, 1H); 7,47 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,06 (dd, 1H); 4,82 (s, 2H); 3,52 (q, 2H), 2,93 (t, 2H).

PRODUCTO INTERMEDIO 2 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida.

- 5 Se añadió trietilamina (2,98 ml; 21,20 mmoles) a 0 °C a una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (2,0 g; 8,48 mmoles) y cloruro de 4-(clorometil)benzoílo (1,74 g; 8,90 mmoles) en diclorometano (75 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando 2,60 g (88 %) de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida como un sólido blanco.

10 ESI/APCI(+): 347 (M+H), 369 (M+Na); ESI/APCI(-): 345 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s, 1 H); 8,65 (br t, 1 H), 7,85 (d, 2H); 7,63 (s, 1 H); 7,52 (d, 2H); 7,36 (d, 1H); 7,27 (s, 1H); 7,06 (d, 1H); 4,81 (s, 2H); 3,51 (m, 2H); 2,94 (br t, 2H).

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

- 15 Se agitó a temperatura de reflujo una disolución de 5-cloro-1*H*-indol-3-carbaldehído (0,690 g; 3,76 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (0,366 g; 5,27 mmoles) y acetato sódico (0,463 g; 5,65 mmoles) en etanol (10 ml) durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó y el residuo (oxima en bruto) se disolvió en ácido acético glacial (30 ml). Se añadió polvo de cinc (1,48 g; 22,59 mmoles) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La suspensión resultante se filtró sobre una almohadilla de Celite y la torta se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre una disolución acuosa de carbonato sódico y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró dando 0,680 (88 %) de (5-cloro-1*H*-indol-3-il)metanamina como un sólido marrón.

ESI/APCI(+): 164 (M+H -NH₃); ESI/APCI(-): 179 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 4 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)metil)-4-(clorometil)benzamida.

- 25 Se añadió trietilamina (0,152 ml; 1,08 mmoles) a 0 °C a una mezcla de (5-cloro-1*H*-indol-3-il)metanamina (0,150 g; 0,830 mmoles) y cloruro de 4-(clorometil)benzoílo (0,170 g; 0,872 mmoles) en diclorometano (12 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando 0,262 g (95 %) de *N*-((5-cloro-1*H*-indol-3-il)metil)-4-(clorometil)benzamida como un sólido blanco.

30 ESI/APCI(+): 333 (M+H), 355 (M+Na); ESI/APCI(-): 331 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 5 - PREPARACIÓN DE 3-(3-fluorobencil)benzoato de metilo.

- 35 Se irradió una mezcla de 3-(bromometil)benzoato de metilo (0,500 g; 2,18 mmoles), ácido 3-fluorofenilborónico (0,334 g; 2,40 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,752 ml; 4,37 mmoles) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,178 g; 0,218 mmoles) en agua (1 ml) y dimetoxietano (3 ml) en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 40 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,265 g (50 %) de 3-(3-fluorobencil)benzoato de metilo.

ESI/APCI(+): 245 (M+H).

40 PRODUCTO INTERMEDIO 6 - PREPARACIÓN DE ácido 3-(3-fluorobencil)benzoico.

Se calentó una mezcla de 3-(3-fluorobencil)benzoato de metilo e hidróxido de litio (0,227 g; 5,42 mmoles) en agua (5 ml) y THF (5 ml) a 60 °C durante 3 horas y se concentró a presión reducida. La disolución acuosa resultante se acidificó con una disolución 6 N de ácido clorhídrico en agua. El precipitado resultante se separó por filtración dando 0,198 g (79 %) de ácido 3-(3-fluorobencil)benzoico que se usó sin más purificación.

45 PRODUCTO INTERMEDIO 7 - PREPARACIÓN DE 4-(3-fluorobencil)benzoato de metilo.

- 50 Se irradió una mezcla de 4-(bromometil)benzoato de metilo (1,00 g; 4,36 mmoles), ácido 3-fluorofenilborónico (0,371 g; 4,80 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (1,5 ml; 8,73 mmoles) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,356 g; 0,436 mmoles) en agua (2 ml) y dimetoxietano (6 ml) en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró a presión

reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 40 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,903 g (85 %) de 3-(3-fluorobencil)benzoato de metilo.

ESI/APCI(-): 243 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 8 - PREPARACIÓN DE ácido 4-(3-fluorobencil)benzoico.

- 5 Se calentó una mezcla de 4-(3-fluorobencil)benzoato de metilo (0,574 g; 2,35 mmoles) e hidróxido de litio (0,493 g; 11,75 mmoles) en agua (6 ml) y THF (6 ml) a 60 °C durante 3 horas y se concentró a presión reducida. La disolución acuosa resultante se acidificó con una disolución 6 N de ácido clorhídrico en agua. El precipitado resultante se separó por filtración dando 0,541 g (cuantitativo) de ácido 4-(3-fluorobencil)benzoico que se usó sin más purificación.

PRODUCTO INTERMEDIO 9 - PREPARACIÓN DE 3-bencilbenzoato de metilo.

- 10 Se irradió una mezcla de 3-(bromometil)benzoato de metilo (1,50 g; 6,35 mmoles), ácido fenilborónico (0,790 g; 6,35 mmoles), carbonato sódico (1,35 g; 12,70 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,074 g; 0,063 mmoles) en agua (4 ml) y dimetoxietano (12 ml) en un horno microondas a 130 °C durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 15 a 100 % de diclorometano en heptano) proporcionando 1,21 g (84 %) de 3-bencilbenzoato de metilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,89 (m, 2H); 7,27 (m, 7H); 4,02 (s, 2H); 3,93 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 10 - PREPARACIÓN DE ácido 3-bencilbenzoico.

- 20 A una disolución de 3-bencilbenzoato de metilo (0,610 g; 2,70 mmoles) en THF (14 ml) se añadió una disolución de hidróxido de litio hidratado (0,403 g; 5,39 mmoles) en agua (12 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas y se concentró a presión reducida para eliminar el THF. La disolución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6 N. El precipitado blanco formado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó proporcionando 0,527 g (92 %) de ácido 3-bencilbenzoico que se usó directamente en la siguiente etapa.

PRODUCTO INTERMEDIO 11 - PREPARACIÓN DE 3-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzoato de etilo.

- 25 Se agitó una disolución de 3-aminobenzoato de etilo (0,300 g; 1,82 mmoles), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (0,690 g; 3,63 mmoles), acetato de cobre (0,660 g, 3,63 mmoles) y piridina (0,293 ml, 3,63 mmoles) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas y se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 5 a 40 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,334 g (60 %) de 3-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzoato de etilo.

ESI/APCI(+): 310 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 12 - PREPARACIÓN DE ácido 3-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzoico.

- 35 A una disolución de benzoato de 3-(3-(trifluorometil)fenilamino)etilo (0,334 g; 1,08 mmoles) en dioxano (14 ml) se añadió una disolución de hidróxido sódico (0,130 g; 3,24 mmoles) en agua (3,24 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró a presión reducida para eliminar el dioxano. La disolución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6 N, se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se secó y se concentró a presión reducida proporcionando 0,303 g (99 %) de ácido 3-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzoico que se usó directamente en la siguiente etapa.

PRODUCTO INTERMEDIO 13 - PREPARACIÓN DE 3-(3-cianofenilamino)benzoato de etilo.

- 40 Se agitó una disolución de benzoato de 3-aminoetilo (0,050 g; 0,302 mmoles), ácido 3-cianofenilborónico (0,088 g; 0,605 mmoles), acetato de cobre (0,109 g, 0,109 mmoles) y piridina (0,050 ml, 0,605 mmoles) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas y se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 5 a 40 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,049 g (60 %) de benzoato de 3-(3-(trifluorometil)fenilamino)etilo.

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

PRODUCTO INTERMEDIO 14 - PREPARACIÓN DE ácido 3-(3-cianofenilamino)benzoico.

- 50 A una disolución de 3-(3-cianofenilamino)benzoato de etilo (0,050 g; 0,187 mmoles) en dioxano (1 ml) se añadió una disolución de hidróxido sódico (0,022 g; 0,563 mmoles) en agua (0,6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró a presión reducida para eliminar el dioxano. La disolución acuosa se acidificó con

ácido clorhídrico 6 N, se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se secó y se concentró a presión reducida dando cuantitativamente ácido 3-(3-cianofenilamino)benzoico que se usó directamente en la siguiente etapa.

PRODUCTO INTERMEDIO 15 - PREPARACIÓN DE 4-(trimetilsilil)but-3-inilo.

5 Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de 4-(trimetilsilil)but-3-in-1-ol (1,00 ml; 6,00 mmoles), cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (2,29 g; 12,01 mmoles), piridina (0,970 ml; 12,00 mmoles) en diclorometano (15 ml) durante 60 horas. La mezcla de reacción se lavó con una disolución acuosa de cloruro de amonio saturado, se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 40 % de acetato de etilo en heptano) dando 1,38 g (76 %) de 4-(trimetilsilil)but-3-inilo.

10 ESI/APCI(+): 296 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 16 - PREPARACIÓN DE (4-azidobut-1-inil)trimetilsilano.

15 Se calentó una mezcla de 4-(trimetilsilil)but-3-inilo (1,38 g; 4,65 mmoles) y azida de sodio (0,908 g; 13,96 mmoles) en DMF (5 ml) a 60 °C durante 2 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una disolución acuosa de cloruro de amonio saturado, se secó y se concentró a presión reducida dando 0,700 g (90 %) de (4-azidobut-1-inil)trimetilsilano que se usó sin más purificación.

ESI/APCI(+): 335 (2M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 17 - PREPARACIÓN DE 4-(trimetilsilil)but-3-in-1-amina.

20 Se añadió hidruro de litio y aluminio (0,095 g; 2,51 mmoles) a una mezcla de (4-azidobut-1-inil)trimetilsilano (0,700 g; 4,18 mmoles) en dietil éter. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y cuidadosamente se extinguió con agua e hidróxido sódico (10 % en agua). La fase acuosa se extrajo con dietil éter secado sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida dando 0,349 g (60 %) de 4-(trimetilsilil)but-3-in-1-amina.

ESI/APCI(+): 142 (M+H).

25 PRODUCTO INTERMEDIO 18 - PREPARACIÓN DE 3-(3-fluorobencil)-*N*-(4-(trimetilsilil)but-3-inil)benzamida.

30 Se agitó una mezcla de 4-(trimetilsilil)but-3-in-1-amina (0,184; 1,30 mmoles), ácido 3-(3-fluorobencil)benzoico (0,200 g; 0,869 mmoles), HATU (0,363 g; 0,955 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,374 ml; 2,17 mmoles) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,13 g (42 %) de 3-(3-fluorobencil)-*N*-(4-(trimetilsilil)but-3-inil)benzamida que se usó sin más purificación.

PRODUCTO INTERMEDIO 19 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5,7-dicloro-2-(trimetilsilil)-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluorobencil)benzamida.

35 Se calentó una mezcla de 3-(3-fluorobencil)-*N*-(4-(trimetilsilil)but-3-inil)benzamida (0,130 g; 0,365 mmoles), 2,4-dicloro-6-yodoanilina (0,127 g; 0,441 mmoles), acetato de paladio (II) (0,016 g; 0,073 mmoles) y carbonato sódico (0,195 g; 1,84 mmoles) en DMF (8 ml) a 100 °C durante 18 horas en un tubo cerrado y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en salmuera y se extrajo con diclorometano (2x100 ml). La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando 0,045 g (23 %) de *N*-(2-(5,7-dicloro-2-(trimetilsilil)-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluorobencil)benzamida.

40 ESI/APCI(+): 513 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 20 - PREPARACIÓN DE 3-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)propan-1-ol.

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

50 ESI/APCI(+): 210 (M+H); ESI/APCI(-): 208 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 21 - PREPARACIÓN DE 3-(3-bromopropil)-5-cloro-1*H*-indol.

5 Se añadió tetrabromuro de carbono (2,37 g; 7,15 mmoles) a la disolución de trifenilfosfina (1,90 g; 7,15 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Entonces se añadió una disolución de 3-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)propan-1-ol (1 g; 4,77 mmoles) en tetrahidrofurano (12 ml) a la suspensión verde y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 40 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,791 g (61 %) de 3-(3-bromopropil)-5-cloro-1*H*-indol como un aceite oscuro.

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

PRODUCTO INTERMEDIO 22 - PREPARACIÓN DE 3-(3-azidopropil)-5-cloro-1*H*-indol.

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

PRODUCTO INTERMEDIO 23 - PREPARACIÓN DE 3-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)propan-1-amina.

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

25 ESI/APCI(+): 209 (M+H); ESI/APCI(-): 207 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 24 - PREPARACIÓN DE 3-(3-metoxifenoxi)benzoato de etilo.

30 Se agitó una mezcla de ácido 3-metoxifenilborónico (0,183 g; 1,20 mmoles), acetato de cobre (0,219 g; 1,20 mmoles), piridina (0,097 ml; 1,20 mmoles) y 3-hidroxibenzoato de etilo (0,100 g; 0,602 mmoles) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,091 g (55 %) del compuesto del título que se usó sin más purificación.

ESI/APCI(+): 273 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 25 - PREPARACIÓN DE ácido 3-(3-metoxifenoxi)benzoico

35 Se disolvió a temperatura ambiente 3-(3-metoxifenoxi)benzoato de etilo (0,090 g; 0,331 mmoles) en una mezcla de NaOH 1 M (2 ml) y dioxano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con diclorometano, se acidificó a pH 2 con una disolución 6 N de ácido clorhídrico en agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida proporcionando cuantitativamente el compuesto del título que se usó sin más purificación.

40 PRODUCTO INTERMEDIO 26 - PREPARACIÓN DE 3-(*m*-toliloxi)benzoato de etilo.

45 Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de ácido *m*-tolilborónico (0,164 g; 1,20 mmoles), acetato de cobre (0,219 g; 1,20 mmoles), piridina (0,097 ml; 1,20 mmoles) y 3-hidroxibenzoato de etilo (0,100 g; 0,602 mmoles) en diclorometano (5 ml) bajo nitrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,084 g (54 %) del compuesto del título que se usó sin más purificación.

ESI/APCI(+): 257 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 27 - PREPARACIÓN DE ácido 3-(*m*-toliloxi)benzoico.

50 Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de 3-(*m*-toliloxi)benzoato de etilo (0,084 g, 0,326 mmoles) en NaOH 1 M en agua (2 ml) y dioxano (2 ml) durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con diclorometano, se acidificó a pH 2 con una disolución 6 N de ácido clorhídrico en agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida dando cuantitativamente el compuesto del título que se usó sin más purificaciones.

PRODUCTO INTERMEDIO 28 - PREPARACIÓN DE 2-fluoro-4-metilbenzoato de metilo.

5 Se añadió ácido sulfúrico (2 ml) a la disolución de ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico (0,848 g; 5,34 mmoles) en metanol (30 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas. Después de enfriarse, la disolución se alcalinizó mediante la adición de una disolución acuosa de carbonato sódico, se concentró a presión reducida con el fin de eliminar el metanol, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida dando 0,672 g (75 %) de 2-fluoro-4-metilbenzoato de metilo como un sólido.

ESI/APCI(+): 169 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 29 - PREPARACIÓN DE 4-(bromometil)-2-fluorobenzoato de metilo.

10 A una mezcla de 2-fluoro-4-metilbenzoato de metilo (0,655 g; 3,89 mmoles) en tetracloruro de carbono (30 ml) se añadió N-bromosuccinimida (0,840 g; 4,67 mmoles) y peróxido de benzoilo (0,097 g; 0,390 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas y la suspensión resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 12 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,676 g (70 %) de 4-(bromometil)-2-fluorobenzoato de metilo como un sólido que se usó directamente en la siguiente etapa.

PRODUCTO INTERMEDIO 30 - PREPARACIÓN DE 2-fluoro-4-(3-fluorobencil)benzoato de metilo.

15 Se suspendió 4-(bromometil)-2-fluorobenzoato de metilo (0,300 g; 1,21 mmoles) en una mezcla de agua (1 ml) y 1,2-dimetoxietano (3 ml) y se añadieron sucesivamente ácido 3-fluorofenilborónico (0,193 g; 1,34 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,071 g; 0,0061 mmoles) y carbonato sódico (0,259 g; 2,43 mmoles). La suspensión resultante se calentó a 130 °C en un horno microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 12 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,164 g (52 %) de 2-fluoro-4-(3-fluorobencil)benzoato de metilo como un residuo aceitoso.

20 ESI/APCI(+): 263 (M+H); ESI/APCI(-): 261 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 31 - PREPARACIÓN DE ácido 2-fluoro-4-(3-fluorobencil)benzoico.

25 Se añadió una disolución de hidróxido sódico 2 M (1 ml; 2 mmoles) a una disolución de 2-fluoro-4-(3-fluorobencil)benzoato de metilo (0,151 g; 0,576 mmoles) en etanol (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el pH de la disolución se ajustó a 1 mediante la adición de una disolución de ácido clorhídrico 6 N. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida dando 0,141 g (99 %) de ácido 2-fluoro-4-(3-fluorobencil)benzoico como un sólido blanco.

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

30 PRODUCTO INTERMEDIO 32 - PREPARACIÓN DE 3-fluoro-4-metilbenzoato de metilo.

Se añadió ácido sulfúrico (2 ml) a la disolución de ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico (0,831 g, 5,23 mmoles) en metanol (30 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas. Después de enfriarse, la disolución se alcalinizó mediante la adición de una disolución acuosa de carbonato sódico, se concentró a presión reducida con el fin de eliminar metanol, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó dando 0,641 g (73 %) de 3-fluoro-4-metilbenzoato de metilo como un residuo aceitoso que se usó directamente en la siguiente etapa.

PRODUCTO INTERMEDIO 33 - Preparación de 4-(bromometil)-3-fluorobenzoato de metilo.

40 A una mezcla de 3-fluoro-4-metilbenzoato de metilo (0,630 g; 3,75 mmoles) en tetracloruro de carbono (30 ml) se añadió N-bromosuccinimida (0,840 g, 4,67 mmoles) y peróxido de benzoilo (0,094 g; 0,375 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas y la suspensión resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 12 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,444 g (48 %) de 4-(bromometil)-3-fluorobenzoato de metilo como un residuo aceitoso que se usó directamente en la siguiente etapa.

PRODUCTO INTERMEDIO 34 - Preparación de 3-fluoro-4-(3-fluorobencil)benzoato de metilo.

45 Se suspendió 4-(bromometil)-3-fluorobenzoato de metilo (0,285 g; 1,15 mmoles) en una mezcla de agua (1 ml) y 1,2-dimetoxietano (3 ml) y se añadieron sucesivamente ácido 3-fluorofenilborónico (0,183 g; 1,27 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,067 g; 0,0058 mmoles) y carbonato sódico (0,246 g; 2,31 mmoles). La suspensión resultante se calentó a 130 °C en un horno microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 12 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,199 g (66 %) de 3-fluoro-4-(3-fluorobencil)benzoato de metilo como un residuo aceitoso que se usó directamente en la siguiente etapa.

50

PRODUCTO INTERMEDIO 35 - Preparación de ácido 3-fluoro-4-(3-fluorobencil)benzoico.

Se añadió una disolución de hidróxido sódico 2 M (1 ml; 2 mmoles) a una disolución de 3-fluoro-4-(3-fluorobencil)benzoato de metilo (0,143 g; 0,545 mmoles) en etanol (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el pH de la disolución se ajustó a 1 mediante la adición de una disolución de ácido clorhídrico 6 N. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida dando 0,111 g (82 %) de ácido 3-fluoro-4-(3-fluorobencil)benzoico como un sólido blanco.

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

PRODUCTO INTERMEDIO 36 - Preparación de 5-metilpicolinato de metilo.

Se agitó una mezcla de 2,5-dimetilpiridina (2,5 ml; 20,52 mmoles) y óxido de selenio (IV) (3,44 g; 30,79 mmoles) en piridina (10 ml) durante 18 horas a 115 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El sólido residuo se lavó con piridina (2x 2 ml), agua (2x2 ml) y el filtrado se evaporó a presión reducida. Se añadieron metanol (50 ml) y ácido sulfúrico concentrado (3,5 ml) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió una disolución saturada de bicarbonato sódico hasta que el pH llegó a ser alcalino. El metanol se evaporó a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 0 a 30 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 1,28 g (41 %) de 5-metilpicolinato de metilo como un sólido.

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

PRODUCTO INTERMEDIO 37 - Preparación de 5-(bromometil)picolinato de metilo.

A una mezcla de 5-metilpicolinato de metilo (1,25 g; 8,27 mmoles) en tetracloruro de carbono (45 ml) se añadió N-bromosuccinimida (1,78 g, 9,92 mmoles) y peróxido de benzoílo (0,205 g; 0,827 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas y la suspensión resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 0 a 8 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,450 g (24 %) de 5-(bromometil)picolinato de metilo como un sólido beis.

ESI/APCI(+): 230 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 38 - Preparación de 5-(3-fluorobencil)picolinato de metilo.

Se irradió una mezcla de ácido 3-fluorofenilborónico (0,319 g; 2,28 mmoles), 5-(bromometil)picolinato de metilo (0,350 g; 0,230 mmoles), tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio (0) (0,175; 0,152 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,524 g; 3,04 mmoles) en dimetoxietano (9 ml) y agua (3 ml) en un horno microondas a 130 °C durante 20 minutos. La disolución resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando 0,149 g (40 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.

ESI/APCI(+): 246 (M+H), 268(M+Na).

PRODUCTO INTERMEDIO 39 - Preparación de ácido 5-(3-fluorobencil)picolínico.

Se agitó una mezcla de 5-(3-fluorobencil)picolinato de metilo (0,149 g; 0,607 mmoles) en NaOH 2 M (2 ml) y etanol (2 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas y entonces evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en agua y se acidificó a pH 2 con una disolución 6 N de ácido clorhídrico en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

PRODUCTO INTERMEDIO 40 - Preparación de 2-yodo-4-(trifluorometil)anilina.

Se añadió yodo (1,58 g; 6,21 mmoles) a una mezcla con agitación de sulfato de plata (1,94 g; 6,21 mmoles) y 4-(trifluorometil)anilina (0,8 ml; 6,21 mmoles) en etanol (40 ml). La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 18 horas y se filtró sobre Celite. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 40 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 1,08 g (61 %) del compuesto del título como un aceite rojo.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,80 (s, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 6,82 (d, 2H), 5,93 (s, 2H).

50

PRODUCTO INTERMEDIO 41 - Preparación de 2-(2-(trietilsilil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il)etanol.

5 Se suspendieron 2-yodo-4-(trifluorometil)anilina (1,0 g; 3,48 mmoles), 4-(trietilsilil)but-3-in-1-ol (0,807 ml; 3,83 mmoles), cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,142 g; 0,174 mmoles), cloruro de litio (0,147 g; 3,48 mmoles) y carbonato sódico (0,738 g; 6,97 mmoles) en DMF (10 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 15 horas. La disolución se concentró a presión reducida y se diluyó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con salmuera, tiosulfato de sodio, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 40 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,733 g (61 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.

ESI/APCI(+):344 (M+H); ESI/APCI(-): 343 (M-H).

10 PRODUCTO INTERMEDIO 42 - Preparación de 3-(2-bromoetil)-2-(trietilsilil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol.

15 Se añadió una disolución 2-(2-(trietilsilil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il)etanol (0,730 g; 2,13 mmoles) en THF (6 ml) a una disolución de trifenilfosfina (0,836 g; 3,19 mmoles) y perbromometano (1,06 g; 3,19 mmoles) en THF (12 ml) previamente agitada durante 1 hora. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró entonces y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 5 a 40 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,449 g (52 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.

PRODUCTO INTERMEDIO 43 - Preparación de 3-(2-azidoetil)-2-(trietilsilil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol.

20 Se agitó una mezcla de 3-(2-bromoetil)-2-(trietilsilil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (0,448 g; 1,10 mmoles) y azida de sodio (0,215 g; 3,31 mmoles) en DMF (10 ml) a 70 °C durante 4 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida dando 0,402 g (99 %) del compuesto del título como un aceite marrón.

ESI/APCI(+):391 (M+Na); ESI/APCI(-): 367 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 44 - Preparación de 2-(5-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il)etanamina.

25 Se agitó una mezcla de 3-(2-azidoetil)-2-(trietilsilil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (0,400 g; 1,09 mmoles) y trifenilfosfina (0,427 g; 1,63 mmoles) en metanol (5 ml) a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material en bruto se disolvió en una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio (3,26 ml, 1 M) en THF, se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se usó sin más purificación.

PRODUCTO INTERMEDIO 45 - Preparación de 5-cloro-2-yodo-4-metilaniлина.

30 Se añadió gota a gota una disolución de yodo (9,86 g; 38,84 mmoles) y yoduro de potasio (6,45 g; 38,84 mmoles) en agua a una suspensión de 3-cloro-4-metilaniлина (5,00 g; 35,31 g) en una disolución de bicarbonato sódico (4,75 g; 56,50 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se disolvió en diclorometano, se lavó con una disolución saturada de tiosulfato de sodio, y la fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en heptano) dando 2,30 g (24 %) del compuesto del título como un sólido marrón.

ESI/APCI(+): 268 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 46 - Preparación de 2-(6-cloro-5-metil-2-(trietilsilil)-1*H*-indol-3-il)etanol.

40 Se suspendieron 5-cloro-2-yodo-4-metilaniлина (1,50 g; 5,61 mmoles), 4-(trietilsilil)but-3-in-1-ol (2,36 ml; 11,22 mmoles), cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,229 g; 0,280 mmoles), cloruro de litio (0,237 g; 5,61 mmoles) y carbonato sódico (1,19 g; 11,22 mmoles) en DMF (14 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 15 horas. La disolución se concentró a presión reducida y se diluyó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con salmuera, tiosulfato de sodio, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 1,44 g (79 %) del compuesto del título como un aceite marrón.

ESI/APCI(+): 324 (M+H); ESI/APCI(-): 322 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 47 - Preparación de 3-(2-bromoetil)-6-cloro-5-metil-2-(trietilsilil)-1*H*-indol.

50 Se añadió una disolución de 2-(6-cloro-5-metil-2-(trietilsilil)-1*H*-indol-3-il)etanol (1,44 g; 4,45 mmoles) en THF (6 ml) a una disolución de trifenilfosfina (1,75 g; 6,67 mmoles) y perbromometano (2,21 g; 6,67 mmoles) en THF (40 ml) previamente agitada durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró entonces y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por

cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,725 g (42 %) del compuesto del título como un aceite marrón.

PRODUCTO INTERMEDIO 48 - Preparación de 3-(2-azidoetil)-6-cloro-5-metil-2-(trietilsilil)-1H-indol.

- 5 Se agitó una mezcla de 3-(2-bromoetil)-6-cloro-5-metil-2-(trietilsilil)-1H-indol (0,725 g; 1,87 mmoles) y azida de sodio (0,365 g; 5,62 mmoles) en DMF (8 ml) a 70 °C durante 4 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida proporcionando 0,690 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título como un aceite marrón.

PRODUCTO INTERMEDIO 49 - Preparación de 2-(6-cloro-5-metil-1H-indol-3-il)etanamina.

- 10 Se agitó una mezcla de 3-(2-azidoetil)-6-cloro-5-metil-2-(trietilsilil)-1H-indol (0,654 g; 1,87 mmoles) y trifetilfosfina (0,737 g; 2,81 mmoles) en metanol (10 ml) a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material en bruto se disolvió en una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio (5,62 ml, 1 M) en THF, se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se usó sin más purificación.

PRODUCTO INTERMEDIO 50 - Preparación de 4,5-dicloro-2-yodoanilina.

- 15 Se añadió monocloruro de yodo (1,39 ml; 27,77 mmoles) a una disolución de 3,4-dicloroanilina (4,50 g; 27,77 mmoles) en ácido acético (15 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La disolución se concentró a sequedad, se neutralizó con bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de tiosulfato de sodio, se secaron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 3,46 g (43 %) del compuesto del título como un sólido marrón.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,73 (s, 1 H); 6,91 (s, 1 H), 5,63 (br s, 2H).

PRODUCTO INTERMEDIO 51 - Preparación de 2-(5,6-dicloro-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)etanol.

- 25 Se suspendieron 4,5-dicloro-2-yodoanilina (1,50 g; 5,21 mmoles), 4-(trietilsilil)but-3-in-1-ol (1,65 ml; 7,81 mmoles), cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,212 g; 0,260 mmoles), cloruro de litio (0,221 g; 5,21 mmoles) y carbonato sódico (1,10 g; 10,42 mmoles) en DMF (14 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 15 horas. La disolución se concentró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con salmuera, tiosulfato de sodio, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 2,0 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título como un aceite marrón.

- 30 ESI/APCI(+):344 (M+H); ESI/APCI(-):342 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 52 - Preparación de 3-(2-bromoetil)-5,6-dicloro-2-(trietilsilil)-1H-indol.

- 35 Se añadió una disolución de 2-(5,6-dicloro-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)etanol (1,7 g; 4,94 mmoles) en THF (6 ml) a una disolución de trifetilfosfina (2,59 g; 9,87 mmoles) y perbromometano (3,27 g; 9,87 mmoles) en THF (40 ml) previamente agitada durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró entonces y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,548 g (27 %) del compuesto del título como un aceite marrón.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1 H); 7,88 (s, 1 H); 7,56 (s, 1 H); 3,61 (t, 2H); 3,28 (t, 2H); 0,95 (m, 15H).

PRODUCTO INTERMEDIO 53 - Preparación de 3-(2-azidoetil)-5,6-dicloro-2-(trietilsilil)-1H-indol.

- 40 Se agitó una mezcla de 3-(2-bromoetil)-5,6-dicloro-2-(trietilsilil)-1H-indol (0,548 g; 1,35 mmoles) y azida de sodio (0,262 g; 4,04 mmoles) en DMF (8 ml) a 70 °C durante 4 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida proporcionando 0,500 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título como un aceite marrón.

ESI/APCI(-): 367 (M-H).

- 45 PRODUCTO INTERMEDIO 54 - Preparación de 2-(5,6-dicloro-1H-indol-3-il)etanamina.

- 50 Se agitó una mezcla de 3-(2-azidoetil)-5,6-dicloro-2-(trietilsilil)-1H-indol (0,497 g; 1,35 mmoles) y trifetilfosfina (0,529 g; 1,35 mmoles) en metanol (10 ml) a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material en bruto se disolvió en una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio (4,04 ml 1 M) en THF, se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se usó sin más purificación.

PRODUCTO INTERMEDIO 55 - Preparación de *N*-(2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida.

5 Se agitó una disolución de ácido 4-((3-fluorofenil)(metil)amino)benzoico (0,250 g, 1,09 mmoles), clorhidrato de 2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,300 g; 1,09 mmoles), HATU (0,414 g; 1,09 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,469 ml; 2,72 mmoles) en DMF (7 ml) a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se repartió entonces entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de carbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó, se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando 0,395 g (81 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+):451, 453 (M+H); 473,475 (M+Na); ESI/APCI(-): 450, 451 (M-H).

10 PRODUCTO INTERMEDIO 56 - Preparación de 4-amino-3-yodobenzonitrilo.

15 Se añadió yodo (0,645 g; 2,54 mmoles) a una mezcla con agitación de sulfato de plata (0,791 g; 2,54 mmoles) y 4-aminobenzonitrilo (0,300 g; 2,54 mmoles) en etanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 18 horas y se filtró sobre Celite. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 40 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,222 g (36 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,96 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,22 (s, 2H).

PRODUCTO INTERMEDIO 57 - Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 4-(trietilsilil)but-3-inilo.

20 Se agitó una disolución de 4-(trietilsilil)but-3-in-1-ol (2 ml; 9,22 mmoles), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (3,52 g; 18,44 mmoles) y piridina (1,49 ml; 18,44 mmoles) en diclorometano (30 ml) a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se lavó entonces con una disolución saturada de hidrogenosulfato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó, se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 3,20 g (rendimiento cuantitativo) del producto deseado como un aceite amarillo.

25 ESI/APCI(+): 361 (M+Na).

PRODUCTO INTERMEDIO 58 - Preparación de (4-azidobut-1-inil)trietilsilano.

30 Se añadió azida de sodio (1,80 g; 27,65 mmoles) a una disolución de 4-metilbencenosulfonato de 4-(trietilsilil)but-3-inilo (3,12 g; 9,22 mmoles) en DMF (15 ml) y se agitó a 60 °C durante 3 horas. Después de enfriarse, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre cloruro de amonio saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida proporcionando 2,0 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto deseado como un aceite incoloro.

ESI/APCI(+): 419 (2M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 59 - Preparación de 4-(3-fluorobencil)-*N*-(4-(trietilsilil)but-3-inil)benzamida.

35 Se añadió cloruro de tionilo (1,04 ml; 14,33 mmoles) a una suspensión de ácido 4-(3-fluorobencil)benzoico (0,660 g; 2,87 mmoles) en cloroformo (6 ml) y se agitó a 80 °C durante 18 horas. Después de enfriarse, la disolución transparente se evaporó a sequedad dando el derivado de cloruro de acilo correspondiente. El residuo de cloruro de acilo se disolvió en diclorometano dando la disolución A que se usó más adelante.

40 Se agitó una mezcla de (4-azidobut-1-inil)trietilsilano (0,6 g; 2,87 mmoles) y trifenilfosfina (1,13 g; 4,30 mmoles) en metanol (10 ml) a 60 °C durante dos horas. Se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano a la disolución resultante y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en diclorometano (10 ml) y se añadió la disolución A de cloruro de acilo preparada anteriormente seguida de *N,N*-diisopropiletilamina (1,23 ml; 7,16 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó sucesivamente con hidrogenosulfato de sodio, carbonato sódico y salmuera y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 60 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,588 g (52 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.

45 ESI/APCI(+):396 (M+H), 418 (M+Na); ESI/APCI(-):394 (M-H).

50 PRODUCTO INTERMEDIO 60 - Preparación de *N*-(2-(5-ciano-2-(trietilsilil)-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida.

Se suspendieron 4-amino-3-yodobenzonitrilo (0,10 g; 0,41 mmoles), 4-(3-fluorobencil)-*N*-(4-(trietilsilil)but-3-inil)benzamida (0,162 g; 0,41 mmoles), cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,017 g; 0,020 mmoles),

cloruro de litio (0,017 mg; 0,410 mmoles) y carbonato sódico (0,087 g; 0,820 mmoles) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 15 horas. La disolución se concentró a presión reducida y se diluyó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con salmuera, tiosulfato de sodio, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 60 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,056 g (27 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

5

ESI/APCI(+): 512 (M+H), 534 (M+Na); ESI/APCI(-): 511 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 61 - Preparación de 1-(4-amino-3-yodofenil)etanona.

Se añadió yodo (2,82 g; 11,10 mmoles) a una mezcla con agitación de sulfato de plata (3,46 g; 11,10 mmoles) y 1-(4-aminofenil)etanona (1,50 g; 11,10 mmoles) en etanol (40 ml). La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 18 horas y se filtró sobre Celite. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 40 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,514 g (18 %) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

10

15 ESI/APCI(-):260 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 62 - Preparación de *N*-(2-(5-acetil-2-(trietilsilil)-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida.

Se suspendieron 1-(4-amino-3-yodofenil)etanona (0,100 g; 0,383 mmoles), 4-(3-fluorobencil)-*N*-(4-(trietilsilil)but-3-inil)benzamida (0,151 g; 0,383 mmoles), cloruro de bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) (0,016 g; 0,019 mmoles), cloruro de litio (0,016 mg; 0,383 mmoles) y carbonato sódico (0,081 g; 0,766 mmoles) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 18 horas. La disolución se concentró a presión reducida y se diluyó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con salmuera, tiosulfato de sodio, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 60 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,043 g (21 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.

20

25 ESI/APCI(+): 529 (M+H), 551 (M+Na); ESI/APCI(-): 527 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 63 - Preparación de 3,4,5-trifluoro-2-yodoanilina.

Se añadió yodo (0,621 g; 2,45 mmoles) a una mezcla con agitación de sulfato de plata (0,763 g; 2,45 mmoles) y 3,4,5-trifluoroanilina (0,360 g; 2,45 mmoles) en etanol (5 ml). La mezcla de reacción entonces se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se filtró sobre Celite. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 40 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,279 g (42 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

30

ESI/APCI(-): 272 (M-H).

35 PRODUCTO INTERMEDIO 64 - Preparación de 4-(3-fluorobencil)-*N*-(2-(4,5,6-trifluoro-2-(trietilsilil)-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida.

Se suspendieron 3,4,5-trifluoro-2-yodoanilina (0,100 g; 0,366 mmoles), 4-(3-fluorobencil)-*N*-(4-(trietilsilil)but-3-inil)benzamida (0,145 g; 0,366 mmoles), cloruro de bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) (0,015 g; 0,018 mmoles), cloruro de litio (0,015 mg; 0,366 mmoles) y carbonato sódico (0,078 g; 0,732 mmoles) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 72 horas. La disolución se concentró a presión reducida y se diluyó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con salmuera, tiosulfato de sodio, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 60 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,057 g (29 %) del compuesto del título.

40

ESI/APCI(+): 541 (M+H), 563 (M+Na); ESI/APCI(-): 539 (M-H).

45 PRODUCTO INTERMEDIO 65 - Preparación de *N*-(2-(5-cloro-7-fluoro-2-(trietilsilil)-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida.

Se suspendieron 4-cloro-2-fluoro-6-yodoanilina (0,100 g; 0,368 mmoles), 4-(3-fluorobencil)-*N*-(4-(trietilsilil)but-3-inil)benzamida (0,145 g; 0,368 mmoles), cloruro de bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) (0,015 g; 0,018 mmoles), cloruro de litio (0,016 mg; 0,368 mmoles) y carbonato sódico (0,078 g; 0,737 mmoles) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 18 horas. La disolución se concentró a presión reducida y se diluyó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con salmuera, tiosulfato de sodio, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 60 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,102 g (51 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.

50

ESI/APCI(+): 539(M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 66 - Preparación de 4-(fenilamino)benzoato de metilo.

- 5 Se agitó una mezcla de 4-aminobenzoato de metilo (0,200 g; 1,32 mmoles), ácido bencenoborónico (0,323 g; 2,65 mmoles), acetato de cobre (0,481 g; 2,65 mmoles) y piridina (0,214 ml; 2,65 mmoles) en diclorometano (8 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 5 a 40 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,164 g (54 %) del compuesto del título como un sólido incoloro.

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

PRODUCTO INTERMEDIO 67 - Preparación de ácido 4-(fenilamino)benzoico.

- 10 Se añadió 4-(fenilamino)benzoato de metilo (0,080 g; 0,352 mmoles) a una mezcla de NaOH en agua (0,6 ml; 2 M) y dioxano (0,6 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró a vacío y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se acidificó con una disolución de cloruro de hidrógeno 6 M y el producto precipitado se recogió por filtración y se usó sin más purificaciones dando 0,048 g (64 %) del compuesto del título como un sólido blanco que se usó sin más purificaciones.

- 15 ESI/APCI(-): 212 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 68 - Preparación de 4-fenoxibenzoato de metilo.

Se agitó una mezcla de 4-hidroxibenzoato de metilo (0,200 g; 1,31 mmoles), ácido bencenoborónico (0,321 g; 2,63 mmoles), acetato de cobre (0,477 g; 2,63 mmoles) y piridina (0,213 ml; 2,63 mmoles) en diclorometano (8 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío.

- 20 La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 5 a 20 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,145 g (48 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,96 (d, 2H), 7,47 (t, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 3,83 (s, 3H)

PRODUCTO INTERMEDIO 69 - Preparación de ácido 4-fenoxibenzoico.

- 25 Se añadió 4-fenoxibenzoato de metilo (0,144 g; 0,630 mmoles) a una mezcla de NaOH en agua (1 ml; 2 M) y dioxano (1 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró a vacío y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se acidificó con una disolución 6 N de ácido clorhídrico en agua. El producto precipitado se recogió por filtración dando 0,136 g (cuantitativo) del compuesto del título como un sólido blanco que se usó sin más purificación.

ESI/APCI(-): 213 (M-H).

- 30 PRODUCTO INTERMEDIO 70 - Preparación de 3-(fenilamino)benzoato de etilo.

- 35 Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de benzoato de 3-aminoetilo (0,200 g; 1,21 mmoles), ácido bencenoborónico (0,295 g; 2,42 mmoles), acetato de cobre (0,439 g; 2,42 mmoles) y piridina (0,196 ml; 2,42 mmoles) en diclorometano (8 ml) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 5 a 35 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,255 g (87 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.

ESI/APCI(+): 242 (M+H).

PRODUCTO INTERMEDIO 71 - Preparación de ácido 3-(fenilamino)benzoico.

- 40 Se añadió 3-(fenilamino)benzoato de etilo (0,175 g; 0,725 mmoles) a una mezcla de NaOH en agua (1 ml; 2 M) y dioxano (1 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró a vacío y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se acidificó con una disolución 6 N de ácido clorhídrico en agua. El producto precipitado se recogió por filtración dando 0,155 g (cuantitativo) del compuesto del título como un sólido gris que se usó sin más purificación.

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

PRODUCTO INTERMEDIO 72 - Preparación de 3-fenoxibenzoato de etilo.

- 45 Se agitó una mezcla de 3-hidroxibenzoato de etilo (0,200 g; 1,20 mmoles), ácido bencenoborónico (0,294 g; 2,41 mmoles), acetato de cobre (0,437 g; 2,41 mmoles) y piridina (0,195 ml; 2,42 mmoles) en diclorometano (8 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 5 a 35 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,222 g (76 %) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,73 (d, 1 H), 7,52 (t, 1 H), 7,44-7,41 (m, 3H), 7,31 (dd, 1 H), 7,21 (t, 1 H), 7,07 (d, 2H), 4,29 (q, 2H), 1,29 (t, 3H)

PRODUCTO INTERMEDIO 73 - Preparación de ácido 3-fenoxibenzoico.

- 5 Se añadió 3-fenoxibenzoato de etilo (0,220 g; 0,725 mmoles) a una mezcla de NaOH en agua (1,5 ml; 2 M) y dioxano (1,5 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró a vacío y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se acidificó con una disolución 6 N de ácido clorhídrico en agua. El producto precipitado se recogió por filtración dando 0,200 g (cuantitativo) del compuesto del título como un sólido blanco que se usó sin más purificaciones.

ESI/APCI(+): 213 (M-H).

- 10 PRODUCTO INTERMEDIO 74 - Preparación de ácido 4-(metil(fenil)amino)benzoico.

- 15 Se añadió NaH al 60 % disperso en aceite mineral (0,030 g; 0,745 mmoles) a una disolución de 4-(fenilamino)benzoato de metilo (0,113 g; 0,497 mmoles) en THF (3 ml). Después de agitar la disolución resultante durante 10 minutos, se añadió yoduro de metilo (0,062 ml; 0,994 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó dando 0,045 g (40 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 227 (M+H); ESI/APCI(+): 226 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 75 - Preparación de ácido 3-(metil(fenil)amino)benzoico.

- 20 Se añadió NaH al 60 % en aceite mineral (0,050 g; 1,23 mmoles) a una disolución de 3-(fenilamino)benzoato de etilo (0,198 g; 0,820 mmoles) en THF (3 ml). Después de agitar la disolución resultante durante 10 minutos, se añadió yoduro de metilo (0,102 ml; 1,1,64 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó dando 0,056 g (30 %) del compuesto del título como un sólido incoloro que se usó sin más purificaciones.

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

PRODUCTO INTERMEDIO 76 - Preparación de 4-(3-fluorofenilamino)benzoato de metilo.

- 25 Se agitó una mezcla de 4-aminobenzoato de metilo (0,500 g; 3,31 mmoles), ácido 3-fluorobencenoborónico (0,925 g; 6,62 mmoles), acetato de cobre (1,20 g; 6,62 mmoles) y piridina (0,535 ml; 6,62 mmoles) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida.

La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 5 a 35 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,215 g (27 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

- 30 ESI/APCI(+): 246 (M+H); ESI/APCI(-): 244 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 77 - Preparación de ácido 4-((3-fluorofenil)(metil)amino)benzoico.

- 35 Se añadió NaH al 60 % disperso en aceite mineral (0,024 g; 0,611 mmoles) a una disolución de 4-(3-fluorofenilamino)benzoato de metilo en THF (3 ml). Después de agitar la disolución resultante durante 10 minutos se añadió yoduro de metilo (0,062 ml; 0,994 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua, se acidificó con una disolución 6 N de clorhidrato ácido y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó dando 0,119 g (cuantitativo) del compuesto del título como un sólido marrón. El compuesto se usó sin más purificación.

ESI/APCI(+): 246(M+H); ESI/APCI(-): 244 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 78 - Preparación de 4-(3-fluorofenoxi)benzoato de metilo.

- 40 Se agitó una mezcla de 4-hidroxibenzoato de metilo (0,400 g; 2,63 mmoles), ácido 3-fluorobencenoborónico (0,735 g; 5,26 mmoles), acetato de cobre (0,955 g; 5,26 mmoles) y piridina (0,425 ml; 5,26 mmoles) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida.

- 45 La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 5 a 35 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,204 g (34 %) del compuesto del título como un aceite.

PRODUCTO INTERMEDIO 79 - Preparación de ácido 4-(3-fluorofenoxi)benzoico.

Se añadió 4-(3-fluorofenoxi)benzoato de metilo (0,202 g; 0,880 mmoles) a una mezcla de NaOH en agua (2 ml; 2 M) y dioxano (1 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se disolvió en agua. La fase acuosa se acidificó con una disolución de cloruro de

hidrógeno 6 M y el producto precipitado se recogió por filtración dando 0,200 g (cuantitativo) del compuesto del título como un sólido gris que se usó sin más purificación.

PRODUCTO INTERMEDIO 80 - Preparación de ácido 4-(3-fluorofenilamino)benzoico.

- 5 Se añadió 4-(3-fluorofenilamino)benzoato de metilo (0,110 g; 0,448 mmoles) a una mezcla de NaOH en agua (1 ml; 2 M) y dioxano (1 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se disolvió en agua. La fase acuosa se acidificó con una disolución de cloruro de hidrógeno 6 M y el producto precipitado se recogió por filtración dando 0,040 g (70 %) del compuesto del título como un sólido gris que se usó sin más purificación.

PRODUCTO INTERMEDIO 81 - Preparación de 5-cloro-3-yodopiridin-2-amina.

- 10 Se añadió yodo (7,55 g; 29,73 mmoles) a una mezcla de 5-cloropiridin-2-amina (3,00 g; 22,87 mmoles) y sulfato de plata (9,36 g; 29,73 mmoles) en etanol (150 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre Celite, se lavó con etanol, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, y la disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 0 a 30 % de acetato de etilo en heptano) dando 3,71 g (64 %) de 5-cloro-3-yodopiridin-2-amina como un sólido beis.
- 15

ESI/APCI(+): 255 (M+Na); RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,99 (d, 1H); 7,84 (d, 1H), 4,96 (s, 2H).

PRODUCTO INTERMEDIO 82 - Preparación de 2-(5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanol.

- 20 Se calentó una mezcla de 5-cloro-3-yodopiridin-2-amina (2 g; 7,86 mmoles), 4-(trietilsilil)but-3-in-1-ol (4,35 g; 23,58 mmoles); (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-diclorometano (0,321 g; 0,393 mmoles), cloruro de litio (0,333 g; 7,86 mmoles) y carbonato sódico (1,67 g; 15,72 mmoles) en DMF (15 ml) a 100 °C durante aproximadamente 20 horas. Después de enfriarse, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre salmuera y acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 7 a 80 % de acetato de etilo en heptano) dando 2,15 g (88 %) de 2-(5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanol como un sólido blanco.
- 25

ESI/APCI(+): 311 (M+H); ESI/APCI(-): 309 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 83 - Preparación de 3-(2-bromoetil)-5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

- 30 Se añadió tetrabromuro de carbono (3,27 g, 9,65 mmoles) a una disolución de trifenilfosfina (2,56 g; 9,65 mmoles) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta suspensión verde se añadió una disolución de 2-(5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanol (2 g; 6,43 mmoles) en THF (20 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 20 horas. El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente 5 a 40 % de acetato de etilo en heptano) dando 1,08 g (45 %) de 3-(2-bromoetil)-5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como un sólido blanco.

- 35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H); 8,24 (d, 1H); 7,87 (d, 1H); 3,50 (t, 2H), 3,31 (t, 2H) 1,01 (m, 9H); 0,93 (m, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 84 - Preparación de 3-(2-azidoetil)-5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

- 40 Se agitó la mezcla de 3-(2-bromoetil)-5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,05 g; 2,81 mmoles) y azida de sodio (0,547 g; 8,43 mmoles) en DMF (8 ml) durante 18 horas a 80 °C y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre agua y diclorometano. Después de la separación, la disolución de diclorometano se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó dando 0,943 g (100 %) de 3-(2-azidoetil)-5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como un sólido.

ESI/APCI(+): 336 (M+H).

ESI/APCI(-): 334 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 85 - Preparación de 2-(5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanamina.

- 45 Se agitó una mezcla de 3-(2-azidoetil)-5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,900 g; 2,68 mmoles) y trifenilfosfina 1,05 g; 4,02 mmoles) en metanol (25 ml) a 80 °C durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (15 ml). Se añadieron ácido clorhídrico (2 ml) y agua 15 ml. Después de la separación de las dos fases, la disolución acuosa se extrajo con tolueno (3 x 15 ml) y se alcalinizó mediante la adición de una disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N. El precipitado formado se separó por filtración. El filtrado se extrajo con diclorometano (5 x 15 ml). Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío dando 0,515 g (62 %) de 2-(5-cloro-2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanamina como un residuo aceitoso.
- 50

ESI/APCI(+): 310 (M+H); 293 (M+H-NH₃); ESI/APCI(-): 308 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 86 - Preparación de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanamina.

5 Se disolvió 2-(5-cloro-2-(triethylsilyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanamina (0,360 g; 1,16 mmoles) en una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (4 ml; 4 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano. Se añadió una disolución 2 M de cloruro de hidrógeno en dietil éter y el precipitado formado se recogió por filtración y se secó a presión reducida dando 0,239 g (89 %) de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanamina como un sólido beis.

ESI/APCI(+): 196 (M+H), 179 (M+H-NH₃).

PRODUCTO INTERMEDIO 87 - Preparación de 6-metilpicolinato de metilo.

10 Se añadió ácido sulfúrico concentrado (2 ml) a una disolución de ácido 6-metilpicolínico (1,97 g; 13,65 mmoles) en metanol (50 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 22 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la disolución se alcalinizó mediante la adición de una disolución acuosa de carbonato sódico. El metanol se evaporó a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron a presión reducida dando 1,81 g
15 (88 %) de 6-metilpicolinato de metilo como un aceite.

ESI/APCI: 152 (M+H), 174 (M+Na).

PRODUCTO INTERMEDIO 88- Preparación de 6-(bromometil)picolinato de metilo.

20 Se trató una mezcla de 6-metilpicolinato de metilo (1,81 g; 11,97 mmoles) y tetracloruro de carbono (60 ml) con *N*-bromosuccinimida (2,37 g, 13,17 mmoles) y peróxido de benzóilo (0,299 g; 1,20 mmoles) y se calentó a temperatura de reflujo durante 21 horas. La suspensión marrón resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 0 a 6 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,773 g (28 %) de 6-(bromometil)picolinato de metilo como un sólido blanco.

PRODUCTO INTERMEDIO 89 - Preparación de 6-(3-fluorobencil)picolinato de metilo.

25 Se calentó una mezcla de 6-(bromometil)picolinato de metilo (0,264 g; 1,15 mmoles), ácido 3-fluorofenilborónico (0,190 g; 1,31 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,066 g; 0,057 mmoles) y carbonato sódico (0,244 g; 2,30 mmoles) en la mezcla de agua (1 ml) y 1,2-dimetoxietano (3 ml) a 130 °C en un horno microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 0 a 6 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,0524 g (19 %) de 6-(3-fluorobencil)picolinato de metilo como un residuo
30 aceitoso.

ESI/APCI(+): 246 (M+H), 268 (M+Na); ESI/APCI(-): 244 (M-H).

PRODUCTO INTERMEDIO 90 - Preparación de ácido 6-(3-fluorobencil)picolínico.

35 Se disolvió 6-(3-fluorobencil)picolinato de metilo (0,049 g; 0,200 mmoles) en la mezcla de etanol (0,5 ml) y una disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (0,5 ml; 1,0 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida. Se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano al residuo y la mezcla se evaporó a sequedad dando un sólido que contenía ácido 6-(3-fluorobencil)picolínico. Este sólido se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

ESI/APCI(+): 232 (M+H), 254 (M+Na); ESI/APCI(-): 230 (M-H).

EJEMPLOS DE LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

40 Método A

Se agitó una mezcla de 2-(1H-indol-3-il)alquilamina (1 equivalente), un ácido carboxílico (1,1 equivalentes), HATU (1,3 equivalentes) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,5 equivalentes) en DMF (15 ml/mmol) a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida
45 sobre gel de sílice dando el compuesto deseado.

Método B

50 Se irradió una mezcla del producto intermedio 1, o 2, o 4 (1 equivalente), un ácido borónico (1,05 equivalentes), carbonato sódico (2 equivalentes), yoduro de sodio (2 equivalentes) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,05 equivalentes) o cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,05 equivalentes) en agua (5 ml/mmol) y dimetoxietano (15 ml/mmol) en un horno microondas a 130 °C durante 15

minutos o se calentó en un tubo cerrado a 130 °C durante 18 horas. La mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice dando el compuesto deseado.

Método C

- 5 Se irradió una mezcla de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida o *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (1 equivalente), una amina (4,5 equivalentes) y yoduro de sodio (5 equivalentes) en THF (15 ml/mmol) en un horno microondas a 150-180 °C durante 5-20 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice dando el compuesto deseado.

Método D

- 10 Se añadió trietilamina (1,2 equivalentes) a una mezcla de 2-(1*H*-indol-3-il)alquilamina (1 equivalente) y un cloruro de ácido (1,05 equivalentes) en diclorometano (15 ml/mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó hasta el consumo de la amina (0,5 a 24 horas). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice dando el compuesto deseado.

- 15 EJEMPLO 1 - PREPARACIÓN DE 2-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida.

- Se preparó 2-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida siguiendo el Método A a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,100 g; 0,424 mmoles), ácido 2-bencilbenzoico (0,102 g; 0,466 mmoles), HATU (0,177 g; 0,466 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,179 ml; 1,06 mmoles) en DMF (5 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 1 a 10 % de metanol en diclorometano proporcionó 0,065 g (40 %) de 2-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida como un sólido blanco.

- 20 ESI/APCI(+): 389 (M+H), 411 (M+Na); ESI/APCI(-): 387 (M-H).

EJEMPLO 2 - PREPARACIÓN DE 3-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida.

- Se añadió cloruro de tionilo (0,113 ml; 1,55 mmoles) a una mezcla de ácido 3-bencilbenzoico (0,110 g; 0,518 mmoles) en cloroformo (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 18 horas y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se disolvió en cloroformo (6 ml) y la disolución se enfrió a 0 °C. Entonces se añadió una disolución de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,110 g; 0,466 mmoles) y trietilamina (0,363 ml; 2,59 mmoles) en cloroformo (6 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando 0,154 g (76 %) de 3-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida como un sólido blanco.

- 30 ESI/APCI(+): 389 (M+H); ESI/APCI(-): 387 (M-H).

EJEMPLO 3 - PREPARACIÓN DE 4-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida.

- Se añadió cloruro de tionilo (0,111 ml; 1,52 mmoles) a una mezcla de ácido 4-bencilbenzoico (0,100 g; 0,508 mmoles) en cloroformo (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 18 horas y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se disolvió en cloroformo (6 ml) y la disolución se enfrió a 0 °C. Entonces se añadió una disolución de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,108 g; 0,457 mmoles) y trietilamina (0,357 ml; 2,54 mmoles) en cloroformo (6 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando 0,155 g (78 %) de 4-bencil-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida como un sólido blanco.

- 40 ESI/APCI(+): 389 (M+H); ESI/APCI(-): 387 (M-H).

EJEMPLO 4 - PREPARACIÓN DE 4-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida.

- Se preparó 4-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,069 g; 0,199 mmoles), pirazol (0,062 g; 0,893 mmoles) y yoduro de sodio (0,150 g; 0,994 mmoles) en THF (3 ml), bajo una irradiación de microondas a 150 °C durante 20 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 7 a 60 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,064 g (85 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

- 45 ESI/APCI(+): 379 (M+H); ESI/APCI(-): 377 (M-H).

EJEMPLO 5 - PREPARACIÓN DE 3-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida.

- 50 Se preparó 3-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,050 g; 0,144 mmoles), pirazol (0,034 g; 0,5 mmoles) y yoduro

de sodio (0,090 g; 0,6 mmoles) en THF (3 ml), bajo una irradiación de microondas a 150 °C durante 20 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 0 a 10 % de metanol en diclorometano) proporcionó 0,054 g (99 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 379 (M+H); ESI/APCI(-): 378 (M-H).

- 5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s, 1 H); 8,62 (t, 1 H); 7,84 (s, 1 H); 7,73 (s, 2H), 7,61 (m, 1 H); 7,26-7,47 (m, 4H); 7,06 (d, 1 H); 6,26 (d, 2H); 5,38 (s, 2H); 3,49 (m, 2H); 2,91 (t, 2H).

EJEMPLO 6 - PREPARACIÓN DE 4-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida.

- 10 Se preparó 4-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,070 g; 0,202 mmoles), imidazol (0,062 g; 0,907 mmoles) y yoduro de sodio (0,152 g; 1,01 mmoles) en THF (3 ml), bajo una irradiación de microondas a 150 °C durante 20 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 3 a 20 % etanol en diclorometano) proporcionó 0,021 g (41 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,03 (s, 1H); 8,59 (t, 1H); 7,81 (d, 2H); 7,77 (s, 1 H), 7,61 (s, 1H); 7,34 (d, 1 H), 7,31 (d, 2H); 7,25 (s, 1 H); 7,20 (s, 1 H); 7,06 (d, 1 H); 6,92 (s, 1 H); 5,24 (s, 2H); 3,49 (q, 2H); 2,92 (t, 2H).

- 15 EJEMPLO 7 - PREPARACIÓN DE 3-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida.

- 20 Se preparó 3-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,050 g; 0,144 mmoles), imidazol (0,034 g; 0,5 mmoles) y yoduro de sodio (0,090 g; 0,6 mmoles) en THF (3 ml), bajo una irradiación de microondas a 150 °C durante 20 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 0 a 10 % de metanol en diclorometano) proporcionó 0,009 g (16 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 379 (M+H); ESI/APCI(-): 378 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,03 (s, 1 H); 8,63 (t, 1 H); 7,75 (m, 3H), 7,62 (s, 1 H); 7,33-7,44 (m, 3H); 7,26 (s, 1 H); 7,16 (s, 1 H); 7,06 (d, 1 H); 6,91 (s, 1 H); 5,24 (s, 2H); 3,48 (m, 2H); 2,92 (t, 2H).

EJEMPLO 8 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(piperidin-1-ilmetil)benzamida.

- 25 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(piperidin-1-ilmetil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,070 g; 0,202 mmoles), piperidina (0,090 ml; 0,907 mmoles) y yoduro de sodio (0,153 g; 1,01 mmoles) en THF (3 ml), irradiación de microondas a 150 °C durante 10 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 3 a 20 % etanol en diclorometano) proporcionó 0,072 g (90 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

- 30 ESI/APCI(+): 396 (M+H); ESI/APCI(-): 394 (M-H).

EJEMPLO 9 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(piperidin-1-ilmetil)benzamida.

- 35 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(piperidin-1-ilmetil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,050 g; 0,144 mmoles) y piperidina (0,049 ml; 0,5 mmoles) y yoduro de sodio (0,153 g; 1,01 mmoles) en THF (3 ml), irradiación de microondas a 150 °C durante 10 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 0 a 10 % de metanol en diclorometano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco, cuantitativamente.

ESI/APCI(+): 396 (M+H); ESI/APCI(-): 394 (M-H).

- 40 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1 H); 8,72 (br s, 1 H); 8,06 (s, 1 H); 8,89 (d, 1 H); 7,72 (m, 1 H); 7,62 (s, 1 H); 7,54 (m, 1 H); 7,35 (d, 1 H); 7,29 (s, 1 H); 7,06 (d, 1 H); 4,31 (s, 2H); 3,52 (m, 2H); 2,93 (m, 4H); 1,72 (m, 4 H); 1,30 (m, 2H).

EJEMPLO 10 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(morfolinometil)benzamida.

- 45 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(morfolinometil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,070 g; 0,202 mmoles), morfolina (0,081 ml; 0,907 mmoles) y yoduro de sodio (0,153 g; 1,01 mmoles) en THF (3 ml), bajo una irradiación de microondas a 150 °C durante 10 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 3 a 20 % etanol en diclorometano) proporcionó 0,038 g (47 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 398 (M+H); ESI/APCI(-): 396 (M-H).

EJEMPLO 11 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(morfolinometil)benzamida.

5 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(morfolinometil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,050 g; 0,144 mmoles), morfolina (0,046 ml; 0,5 mmoles) y yoduro de sodio (0,153 g; 1,01 mmoles) en THF (3 ml), bajo una irradiación de microondas a 150 °C durante 10 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 0 a 5 % de metanol en diclorometano) proporcionó 0,044 g (76 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 398 (M+H); ESI/APCI(-): 396 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s, 1H); 8,60 (t, 1H); 7,73 (m, 2H); 7,62 (s, 1H); 7,33-7,46 (m, 3H); 7,27 (s, 1 H); 7,06 (d, 1 H); 3,56 (m, 4H); 3,49 (m, 4H); 2,92 (t, 2H); 2,35 (m, 4H).

10 EJEMPLO 12 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-((ciclohexilamino)metil)benzamida.

15 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-((ciclohexilamino)metil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,070 g; 0,202 mmoles), ciclohexanamina (0,105 ml; 0,907 mmoles) y yoduro de sodio (0,153 g; 1,01 mmoles) en THF (3 ml), bajo una irradiación de microondas a 150 °C durante 5 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de metanol en diclorometano) proporcionó 0,057 g (69 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 410 (M+H).

EJEMPLO 13 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-((ciclohexilamino)metil)benzamida.

20 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-((ciclohexilamino)metil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,050 g; 0,144 mmoles), ciclohexanamina (0,057 ml; 0,5 mmoles) y yoduro de sodio (0,015 g; 0,1 mmoles) en THF (3 ml), bajo una irradiación de microondas a 150 °C durante 5 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 0 a 10 % de metanol en diclorometano) proporcionó 0,035 g (58 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 410 (M+H); ESI/APCI(-): 408 (M-H).

25 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H); 8,66 (t, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,79 (d, 1H), 7,64 (s, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,47 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,06 (dd, 1H); 4,02 (m, 2H); 3,52 (d, 2H); 2,94 (m, 2H); 2,69 (m, 1H); 2,00 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 1,53 (m, 1H); 1,26 (m, 6H).

EJEMPLO 14 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-((ciclopentilamino)metil)benzamida.

30 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-((ciclopentilamino)metil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,070 g; 0,202 mmoles), ciclopentanamina (0,091 ml; 0,907 mmoles) y yoduro de sodio (0,153 g; 1,01 mmoles) en THF (3 ml), bajo una irradiación de microondas a 150 °C durante 5 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de metanol en diclorometano) proporcionó 0,025 g (31 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 396 (M+H).

EJEMPLO 15 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-((ciclopentilamino)metil)benzamida.

35 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-((ciclopentilamino)metil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,050 g; 0,144 mmoles), ciclopentanamina (0,043 g; 0,5 mmoles) y yoduro de sodio (0,015 g; 0,1 mmoles) en THF (3 ml), bajo una irradiación de microondas a 150 °C durante 5 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 0 a 10 % de metanol en diclorometano) proporcionó 0,024 g (42 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

40 ESI/APCI(+): 396 (M+H); ESI/APCI(-): 394 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H); 8,66 (t, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,78 (d, 1H), 7,64 (s, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,47 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,07 (dd, 1H); 3,98 (s, 2H); 3,53 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 2,94 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 1,69 (m, 2H); 1,52 (m, 4H).

EJEMPLO 16 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-((ciclohexilmetilamino)metil)benzamida.

45 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-((ciclohexilmetilamino)metil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,070 g; 0,202 mmoles), ciclohexilmetanamina (0,120 ml; 0,907 mmoles) y yoduro de sodio (0,153 g; 1,01 mmoles) en THF (3 ml), bajo una irradiación de microondas a 150 °C durante 5 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de metanol en diclorometano) proporcionó 0,061 g (71 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

50 ESI/APCI(+): 424 (M+H).

EJEMPLO 17 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-((ciclohexilmetilamino)metil)benzamida.

5 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-((ciclohexilmetilamino)metil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,050 g; 0,144 mmoles), ciclohexilmetanamina (0,057 ml; 0,5 mmoles) y yoduro de sodio (0,015 g; 0,1 mmoles) en THF (3 ml), bajo una irradiación de microondas a 150 °C durante 5 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 0 a 10 % de metanol en diclorometano) proporcionó 0,045 g (73 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 424 (M+H); ESI/APCI(-): 422 (M-H).

10 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H); 8,59 (t, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,39 (m, 2H); 7,28 (s, 1H); 7,07 (dd, 1H); 3,77 (s, 2H); 3,52 (m, 2H); 2,93 (t, 2H); 2,37 (d, 2H); 1,64-1,77 (m, 5H); 1,45 (m, 1H); 1,17 (m, 3H); 0,86 (m, 2H).

EJEMPLO 18 - PREPARACIÓN DE 4-((bencilamino)metil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida.

15 Se preparó 4-((bencilamino)metil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,070 g; 0,202 mmoles), bencilamina (0,0997 ml; 0,907 mmoles) y yoduro de sodio (0,153 g; 1,01 mmoles) en THF (3 ml), bajo una irradiación de microondas a 150 °C durante 5 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de metanol en diclorometano) proporcionó 0,051 g (61 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 418 (M+H).

EJEMPLO 19 - PREPARACIÓN DE 3-((bencilamino)metil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida.

20 Se preparó 3-((bencilamino)metil)-*N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,050 g; 0,144 mmoles), bencilamina (0,055 ml; 0,5 mmoles) y yoduro de sodio (0,015 g; 0,1 mmoles) en THF (3 ml), bajo una irradiación de microondas a 150 °C durante 5 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de metanol en diclorometano) proporcionó 0,035 g (58 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 418 (M+H); ESI/APCI(-): 416 (M-H).

25 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s, 1H); 8,58 (t, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,51 (m, 1H); 7,24-7,43 (m, 8H); 7,06 (dd, 1H); 4,11 (m, 1H); 3,72 (d, 4H); 3,53 (m, 2H); 2,93 (m, 2H).

EJEMPLO 20 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida.

30 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,070 g; 0,202 mmoles), pirrolidina (0,076 ml; 0,907 mmoles) y yoduro de sodio (0,153 g; 1,01 mmoles) en THF (3 ml), bajo una irradiación de microondas a 150 °C durante 5 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 3 a 20 % etanol en diclorometano) proporcionó 0,028 g (36 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 382 (M+H); ESI/APCI(+): 380 (M-H).

EJEMPLO 21 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida.

35 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,050 g; 0,144 mmoles) y pirrolidina (0,042 ml; 0,5 mmoles) en THF (3 ml), bajo una irradiación de microondas a 150 °C durante 5 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 3 a 20 % etanol en diclorometano) proporcionó 0,037 g (67 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

40 ESI/APCI(+): 382 (M+H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H); 8,71 (t, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,54 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,06 (d, 1H); 4,39 (s, 2H); 3,52 (m, 2H); 3,07 (m, 2H); 3,03 (m, 2H); 2,93 (t, 2H); 1,81-2,04 (m, 4H).

EJEMPLO 22 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-((tiofen-2-ilmetilamino)metil)benzamida.

45 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-((tiofen-2-ilmetilamino)metil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,100 g; 0,288 mmoles), tiofen-2-ilmetanamina (0,138 ml; 1,30 mmoles) y yoduro de sodio (0,218 g; 1,44 mmoles) en THF (3 ml), bajo una irradiación de microondas a 150 °C durante 10 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de metanol en diclorometano) proporcionó 0,086 g (71 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

50 ESI/APCI(+): 424 (M+H); ESI/APCI(+): 422 (M-H).

PREPARACIÓN 23 de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-((tiofen-2-ilmetilamino)metil)benzamida.

Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-((tiofen-2-ilmetilamino)metil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,050 g; 0,144 mmoles), tiofen-2-ilmetanamina (0,051 ml; 0,5 mmoles) y yoduro de sodio (0,015 g; 0,1 mmoles) en THF (3 ml), bajo una irradiación de microondas a 150 °C durante 10 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 0 a 10 % de metanol en diclorometano) proporcionó 0,045 g (73 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 424 (M+H); ESI/APCI(-): 422 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s, 1H); 8,57 (t, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,70 (d, 1H), 7,63 (s, 1H); 7,34-7,48 (m, 4H); 7,28 (s, 1H); 7,06 (dd, 1 H); 6,97 (m, 2H); 3,86 (s, 2H); 3,75 (s, 2H); 3,51 (m, 2H); 2,93 (m, 2H).

10 EJEMPLO 24 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(piperazin-1-ilmetil)benzamida.

Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(piperazin-1-ilmetil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,105 g; 0,302 mmoles), piperazina (0,118 g; 1,36 mmoles) y yoduro de sodio (0,229 g; 1,51 mmoles) en THF (3 ml), bajo una irradiación de microondas a 150 °C durante 10 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 16 % de metanol en diclorometano) proporcionó 0,083 g (69 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 397 (M+H); ESI/APCI(+): 395 (M-H).

EJEMPLO 25 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indo-3-il)etil)-3-(piperazin-1-ilmetil)benzamida.

Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(piperazin-1-ilmetil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,050 g; 0,144 mmoles) y piperazina (0,043 g; 0,5 mmoles) en THF (3 ml), bajo una irradiación de microondas a 150 °C durante 10 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 50 % de metanol en diclorometano) proporcionó 0,035 g (61 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 397 (M+H); ESI/APCI(-): 395 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H); 8,62 (t, 1H); 7,75 (m, 2H); 7,62 (s, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,37 (d, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,06 (d, 1H); 3,47-3,57 (m, 4H); 3,03 (m, 4H); 2,93 (m, 2H); 2,52 (m, 4H).

EJEMPLO 26 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida.

Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,053 g; 0,153 mmoles) y *N*-metilpiperazina (0,0684 ml; 0,610 mmoles) en THF (3 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 5 horas. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 15 % de metanol en diclorometano) proporcionó 0,028 g (44 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 411 (M+H); ESI/APCI(-): 409 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H); 8,58 (t, 1H); 7,79 (d, 2H), 7,62 (s, 1H); 7,36 (m, 3H); 7,27 (s, 1H); 7,06 (d, 1H); 3,50 (m, 4H); 2,92 (t, 2H); 2,37 (br s, 8H); 2,18 (s, 3H).

35 EJEMPLO 27 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida.

Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida siguiendo el Método C a partir de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,050 g; 0,144 mmoles) y *N*-metilpiperazina (0,0554 ml; 0,5 mmoles) en THF (3 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 5 horas. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 10 a 15 % de metanol en diclorometano) proporcionó 0,039 g (66 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 411 (M+H); ESI/APCI(-): 409 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s, 1H); 8,60 (t, 1H); 7,72 (m, 3H); 7,62 (s, 1H); 7,40 (m, 3H); 7,33 (s, 1H); 7,06 (d, 1H); 3,49 (m, 4H); 2,92 (t, 2H); 2,37 (m, 6H); 2,18 (s, 3H).

EJEMPLO 28 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibencil)benzamida.

Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,075 g; 0,216 mmoles), ácido 4-metoxifenilborónico (0,034 g; 0,220 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,013 g; 0,011 mmoles), carbonato sódico (0,045 g; 0,431 mmoles), yoduro de sodio (0,064 g; 0,431 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,012 g (12 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 419 (M+H), 441 (M+Na); ESI/APCI(-): 417 (M-H).

EJEMPLO 29 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(4-metoxibencil)benzamida.

5 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(4-metoxibencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,075 g; 0,216 mmoles), ácido 4-metoxifenilborónico (0,034 g; 0,220 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,013 g; 0,011 mmoles), carbonato sódico (0,045 g; 0,431 mmoles), yoduro de sodio (0,064 g; 0,431 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,030 g (32 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 419 (M+H), 441 (M+Na); ESI/APCI(-): 417 (M-H).

10 EJEMPLO 30 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2-metoxibencil)benzamida.

15 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2-metoxibencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,075 g; 0,216 mmoles), ácido 2-metoxifenilborónico (0,034 g; 0,216 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,013 g; 0,011 mmoles), carbonato sódico (0,045 g; 0,431 mmoles), yoduro de sodio (0,064 g; 0,431 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,058 g (53 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 419 (M+H), 441 (M+Na); ESI/APCI(-): 417 (M-H).

EJEMPLO 31 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(2-metoxibencil)benzamida.

20 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(2-metoxibencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,075 g; 0,216 mmoles), ácido 2-metoxifenilborónico (0,0339 g; 0,216 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,013 g; 0,011 mmoles), carbonato sódico (0,0457 g; 0,432 mmoles), yoduro de sodio (0,0647 g; 0,431 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,0338 g (38 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

25 ESI/APCI(+): 419 (M+H), 441 (M+Na); ESI/APCI(-): 417 (M-H).

EJEMPLO 32 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-cianobencil)benzamida.

30 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-cianobencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,075 g; 0,216 mmoles), ácido 4-cianofenilborónico (0,033 g; 0,226 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,013 g; 0,011 mmoles), carbonato sódico (0,047 g; 0,449 mmoles), yoduro de sodio (0,067 g; 0,449 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,0705 g (78 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 414 (M+H); ESI/APCI(-): 413 (M-H).

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,03 (s, 1H); 8,57 (t, 1H); 7,77 (d, 2H); 7,76 (d, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,45 (d, 2H) 7,37-7,32 (m, 3H); 7,26 (d, 1H) 7,05 (dd, 1H); 3,47 (q ap, 2H); 2,91 (t, 2H).

EJEMPLO 33 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metilbencil)benzamida.

40 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metilbencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,071 g; 0,204 mmoles), ácido *p*-tolilborónico (0,029 g; 0,217 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,012 g; 0,011 mmoles), carbonato sódico (0,045 g; 0,423 mmoles), yoduro de sodio (0,064 g; 0,423 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,041 g (50 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 403 (M+H), 425 (M+Na); ESI/APCI(-): 401 (M-H).

45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,02 (s, 1H); 8,53 (t, 1H); 7,75 (d, 2H); 7,62 (d, 1H); 7,36-7,26 (m, 4H); 7,13-7,04 (m, 5H); 3,94 (s, 2H); 3,49 (q ap, 2H), 2,90 (t, 2H); 2,25 (s; 3H).

EJEMPLO 34 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(4-metilbencil)benzamida.

50 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(4-metilbencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,070 g; 0,202 mmoles), ácido *p*-tolilborónico (0,028 g; 0,205 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,012 g; 0,011 mmoles), carbonato sódico (0,043 g; 0,403 mmoles), yoduro de sodio (0,061 g; 0,403 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C

durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,0431 g (53 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 403 (M+H), 425 (M+Na); ESI/APCI(-): 401 (M-H).

EJEMPLO 35 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-metilbencil)benzamida.

- 5 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-metilbencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,076 g; 0,218 mmoles), ácido *m*-tolilborónico (0,030 g; 0,223 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,013 g; 0,011 mmoles), carbonato sódico (0,047 g; 0,437 mmoles), yoduro de sodio (0,066 g; 0,437 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,057 g (63 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 403 (M+H), 425 (M+Na); ESI/APCI(-): 401 (M-H).

EJEMPLO 36 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-metilbencil)benzamida.

- 15 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-metilbencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,073 g; 0,209 mmoles), ácido *m*-tolilborónico (0,030 g; 0,220 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,012 g; 0,010 mmoles), carbonato sódico (0,044 g; 0,419 mmoles), yoduro de sodio (0,063 g; 0,432 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,040 g (46 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 403 (M+H), 425 (M+Na); ESI/APCI(-): 401 (M-H).

- 20 EJEMPLO 37 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2-metilbencil)benzamida.

- 25 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2-metilbencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,075 g; 0,209 mmoles), ácido *o*-tolilborónico (0,031 g; 0,215 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,013 g; 0,011 mmoles), carbonato sódico (0,046 g; 0,432 mmoles), yoduro de sodio (0,065 g; 0,432 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,050 g (57 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 403 (M+H); ESI/APCI(-): 401 (M-H).

EJEMPLO 38 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(4-cianobencil)benzamida.

- 30 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(4-cianobencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,075 g; 0,216 mmoles), ácido 4-cianofenilborónico (0,032 g; 0,216 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,013 g; 0,011 mmoles), carbonato sódico (0,046 g; 0,432 mmoles), yoduro de sodio (0,065 g; 0,432 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,057 g (62 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

- 35 ESI/APCI(+): 414 (M+H), 436 (M+Na); ESI/APCI(-): 412 (M-H).

EJEMPLO 39 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2-cianobencil)benzamida.

- 40 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2-cianobencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,075 g; 0,216 mmoles), ácido 2-cianofenilborónico (0,034 g; 0,229 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,013 g; 0,011 mmoles), carbonato sódico (0,046 g; 0,432 mmoles), yoduro de sodio (0,067 g; 0,450 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,052 g (56 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 414 (M+H), 436 (M+Na); ESI/APCI(-): 412 (M-H).

EJEMPLO 40 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-cianobencil)benzamida.

- 45 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-cianobencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,075 g; 0,216 mmoles), ácido 3-cianofenilborónico (0,033 g; 0,226 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,013 g; 0,011 mmoles), carbonato sódico (0,046 g; 0,432 mmoles), yoduro de sodio (0,065 g; 0,432 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,019 g (21 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

50

ESI/APCI(+): 414 (M+H), 436 (M+Na); ESI/APCI(-): 412 (M-H).

EJEMPLO 41 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(2-cianobencil)benzamida.

5 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(2-cianobencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,071 g; 0,203 mmoles), ácido 2-cianofenilborónico (0,033 g; 0,226 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,013 g; 0,011 mmoles), carbonato sódico (0,046 g; 0,432 mmoles), yoduro de sodio (0,065 g; 0,432 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,022 g (25 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 414 (M+H), 436 (M+Na); ESI/APCI(-): 412 (M-H).

10 EJEMPLO 42 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-(trifluorometil)bencil)benzamida.

15 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-(trifluorometil)bencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,060 g; 0,173 mmoles), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (0,033 g; 0,173 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,010 g; 0,0082 mmoles), carbonato sódico (0,037 g; 0,346 mmoles), yoduro de sodio (0,052 g; 0,346 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,034 g (42 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 457 (M+H), 479 (M+Na).

EJEMPLO 43 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(4-(trifluorometil)bencil)benzamida.

20 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(4-(trifluorometil)bencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,057 g; 0,164 mmoles), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (0,031 g; 0,164 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,010 g; 0,0082 mmoles), carbonato sódico (0,035 g; 0,328 mmoles), yoduro de sodio (0,049 g; 0,328 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,029 g (62 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

25 ESI/APCI(+): 457 (M+H), 479 (M+Na).

EJEMPLO 44 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2-(trifluorometil)bencil)benzamida.

30 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2-(trifluorometil)bencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,057 g; 0,164 mmoles), ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (0,031 g; 0,164 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,010 g; 0,0082 mmoles), carbonato sódico (0,035 g; 0,328 mmoles), yoduro de sodio (0,049 g; 0,328 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,037 g (49 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 457 (M+H), 479 (M+Na).

EJEMPLO 45 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-(trifluorometil)bencil)benzamida.

35 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-(trifluorometil)bencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,060 g; 0,173 mmoles), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (0,033 g; 0,173 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,010 g; 0,009 mmoles), carbonato sódico (0,037 g; 0,346 mmoles), yoduro de sodio (0,052 g; 0,346 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,045 g (57 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

40 ESI/APCI(+): 457 (M+H), 479 (M+Na).

EJEMPLO 46 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(2-(trifluorometil)bencil)benzamida.

45 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(2-(trifluorometil)bencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,060 g; 0,173 mmoles), ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (0,033 g; 0,173 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,010 g; 0,009 mmoles), carbonato sódico (0,037 g; 0,346 mmoles), yoduro de sodio (0,052 g; 0,346 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,048 g (61 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 457 (M+H), 479 (M+Na); ESI/APCI(-): 492 (M+Cl).

50

EJEMPLO 47 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)bencil)benzamida.

5 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)bencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,060 g; 0,173 mmoles), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (0,033 g; 0,173 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,010 g; 0,009 mmoles), carbonato sódico (0,037 g; 0,346 mmoles), yoduro de sodio (0,052 g; 0,346 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,048 g (61 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 457 (M+H), 479 (M+Na); ESI/APCI(-): 492 (M+Cl).

EJEMPLO 48 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-clorobencil)benzamida.

10 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-clorobencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,075 g; 0,216 mmoles), ácido 4-clorofenilborónico (0,035 g; 0,227 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,013 g; 0,011 mmoles), carbonato sódico (0,046 g; 0,432 mmoles), yoduro de sodio (0,065 g; 0,432 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se calentó en un tubo cerrado a 130 °C durante 18 horas. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,024 g (27 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

15 ESI/APCI(+): 423 (M+H), 445 (M+Na); ESI/APCI(-): 457 (M+Cl).

EJEMPLO 49 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-clorobencil)benzamida.

20 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-clorobencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,060 g; 0,173 mmoles), ácido 3-clorofenilborónico (0,028 g; 0,181 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,010 g; 0,009 mmoles), carbonato sódico (0,037 g; 0,345 mmoles), yoduro de sodio (0,052 g; 0,345 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se calentó en un tubo cerrado a 130 °C durante 18 horas. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,032 g (44 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 423 (M+H), 445 (M+Na), 465 (M+K).

25 EJEMPLO 50 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2-clorobencil)benzamida.

30 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2-clorobencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,060 g; 0,173 mmoles), ácido 2-clorofenilborónico (0,028 g; 0,181 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,010 g; 0,009 mmoles), carbonato sódico (0,037 g; 0,345 mmoles), yoduro de sodio (0,052 g; 0,345 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se calentó en un tubo cerrado a 130 °C durante 18 horas. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,033 g (45 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 423 (M+H), 445 (M+Na).

EJEMPLO 51 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida.

35 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,060 g; 0,173 mmoles), ácido 3-fluorofenilborónico (0,025 g; 0,181 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,010 g; 0,009 mmoles), carbonato sódico (0,037 g; 0,345 mmoles), yoduro de sodio (0,052 g; 0,345 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se calentó en un tubo cerrado a 130 °C durante 18 horas. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,026 g (36 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

40 ESI/APCI(+): 407 (M+H), 429 (M+Na).

EJEMPLO 52 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2-fluorobencil)benzamida.

45 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2-fluorobencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,060 g; 0,173 mmoles), ácido 2-fluorofenilborónico (0,025 g; 0,181 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,010 g; 0,009 mmoles), carbonato sódico (0,037 g; 0,345 mmoles), yoduro de sodio (0,052 g; 0,345 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se calentó en un tubo cerrado a 130 °C durante 18 horas. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,049 g (70 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 407 (M+H), 429 (M+Na).

EJEMPLO 53 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(4-clorobencil)benzamida.

5 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(4-Clorobencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,060 g; 0,173 mmoles), ácido 4-clorofenilborónico (0,028 g; 0,181 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,010 g; 0,009 mmoles), carbonato sódico (0,037 g; 0,345 mmoles), yoduro de sodio (0,052 g; 0,345 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se calentó en un tubo cerrado a 130 °C durante 18 horas. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,035 g (47 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 423 (M+H), 445 (M+Na).

EJEMPLO 54 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-clorobencil)benzamida.

10 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-clorobencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,060 g; 0,173 mmoles), ácido 3-clorofenilborónico (0,028 g; 0,181 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,010 g; 0,009 mmoles), carbonato sódico (0,037 g; 0,345 mmoles), yoduro de sodio (0,052 g; 0,345 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se calentó en un tubo cerrado a 130 °C durante 18 horas. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,035 g (47 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

15 ESI/APCI(+): 423 (M+H), 445 (M+Na).

EJEMPLO 55 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(2-clorobencil)benzamida.

20 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(2-clorobencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,060 g; 0,173 mmoles), ácido 2-clorofenilborónico (0,028 g; 0,181 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,010 g; 0,009 mmoles), carbonato sódico (0,037 g; 0,345 mmoles), yoduro de sodio (0,052 g; 0,345 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se calentó en un tubo cerrado a 130 °C durante 18 horas. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,052 g (71 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 423 (M+H), 445 (M+Na).

25 EJEMPLO 56- PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(4-fluorobencil)benzamida.

30 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(4-fluorobencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,060 g; 0,173 mmoles), ácido 4-fluorofenilborónico (0,028 g; 0,181 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,010 g; 0,009 mmoles), carbonato sódico (0,037 g; 0,345 mmoles), yoduro de sodio (0,052 g; 0,345 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se calentó en un tubo cerrado a 130 °C durante 18 horas. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,052 g (71 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 423 (M+H), 445 (M+Na).

EJEMPLO 57 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluorobencil)benzamida.

35 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluorobencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,060 g; 0,173 mmoles), ácido 3-fluorofenilborónico (0,028 g; 0,181 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,010 g; 0,009 mmoles), carbonato sódico (0,037 g; 0,345 mmoles), yoduro de sodio (0,052 g; 0,345 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se calentó en un tubo cerrado a 130 °C durante 18 horas. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,035 g (50 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

40 ESI/APCI(+): 407 (M+H), 429 (M+Na).

EJEMPLO 58 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(2-fluorobencil)benzamida.

45 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(2-fluorobencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,060 g; 0,173 mmoles), ácido 2-fluorofenilborónico (0,028 g; 0,181 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,010 g; 0,009 mmoles), carbonato sódico (0,037 g; 0,345 mmoles), yoduro de sodio (0,052 g; 0,345 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se calentó en un tubo cerrado a 130 °C durante 18 horas. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,036 g (51 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 407 (M+H).

EJEMPLO 59 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-metoxibencil)benzamida.

Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-metoxibencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,075 g; 0,240 mmoles), ácido 3-metoxifenilborónico (0,038 g; 0,240 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,014 g; 0,012 mmoles), carbonato sódico (0,051 g; 0,479 mmoles), yoduro de sodio (0,072 g; 0,479 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,053 g (53 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 419 (M+H), 441 (M+Na); ESI/APCI(-): 417 (M-H).

EJEMPLO 60 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-fluorobencil)benzamida.

Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-fluorobencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,060 g; 0,173 mmoles), ácido 4-fluorofenilborónico (0,026 g; 0,181 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,010 g; 0,009 mmoles), carbonato sódico (0,037 g; 0,345 mmoles), yoduro de sodio (0,052 g; 0,345 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se calentó en un tubo cerrado a 130 °C durante 18 horas. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,023 g (33 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 407 (M+H), 429 (M+Na); ESI/APCI(+): 406 (M-H).

EJEMPLO 61 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,6-dimetilbencil)benzamida.

Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-fluorobencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,065 g; 0,173 mmoles), ácido 2,6-dimetilfenilborónico (0,030 g; 0,196 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,011 g; 0,009 mmoles), carbonato sódico (0,037 g; 0,345 mmoles), yoduro de sodio (0,056 g; 0,376 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se calentó en un tubo cerrado a 130 °C durante 18 horas. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,016 g (20 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 417 (M+H), 439 (M+Na); ESI/APCI(+): 416 (M-H).

EJEMPLO 62 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3,5-difluorobencil)benzamida.

Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3,5-difluorobencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,080 g; 0,230 mmoles), ácido 3,5-difluorofenilborónico (0,038 g; 0,241 mmoles), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,018 g; 0,023 mmoles), carbonato sódico (0,049 g; 0,461 mmoles), yoduro de sodio (0,069 g; 0,461 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,051 g (52 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 425 (M+H); ESI/APCI(+): 424 (M-H).

EJEMPLO 63 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-((5-fluoropiridin-3-il)metil)benzamida.

Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-((5-fluoropiridin-3-il)metil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,156 g; 0,449 mmoles), ácido 5-fluoropiridin-3-ilborónico (0,071 g; 0,494 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,026 g; 0,022 mmoles), carbonato sódico (0,095 g; 0,898 mmoles), yoduro de sodio (0,204 g; 1,35 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La purificación por CCF preparativa sobre gel de sílice (eluyente 50 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó 0,006 g (3 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 407 (M+H).

EJEMPLO 64 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(2-fluoro-3-metoxibencil)benzamida.

Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(2-fluoro-3-metoxibencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,080 g; 0,230 mmoles), ácido 2-fluoro-3-metoxifenilborónico (0,041 g; 0,241 mmoles), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,018 g; 0,023 mmoles), carbonato sódico (0,049 g; 0,461 mmoles), yoduro de sodio (0,069 g; 0,461 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,051 g (50 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 437 (M+H); ESI/APCI(+): 435 (M-H).

EJEMPLO 65 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3,5-difluorobencil)benzamida.

Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3,5-difluorobencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,080 g; 0,230 mmoles), ácido 3,5-difluorofenilborónico (0,038 g; 0,241 mmoles), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,018 g; 0,023 mmoles), carbonato sódico (0,049 g; 0,461 mmoles), yoduro de sodio (0,069 g; 0,461 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,053 g (55 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 425 (M+H); ESI/APCI(+): 423 (M-H).

10 EJEMPLO 66 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2-fluoro-3-metoxibencil)benzamida.

Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2-fluoro-3-metoxibencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,080 g; 0,230 mmoles), ácido 2-fluoro-3-metoxifenilborónico (0,041 g; 0,241 mmoles), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,018 g; 0,023 mmoles), carbonato sódico (0,049 g; 0,461 mmoles), yoduro de sodio (0,069 g; 0,461 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,034 g (34 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 437 (M+H), 459 (M+Na).

EJEMPLO 67 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(tiofen-2-ilmetil)benzamida.

20 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(tiofen-2-ilmetil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,080 g; 0,230 mmoles), ácido tiofen-2-ilborónico (0,031 g; 0,241 mmoles), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,018 g; 0,023 mmoles), carbonato sódico (0,049 g; 0,461 mmoles), yoduro de sodio (0,069 g; 0,461 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 25 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,023 g (25 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 395 (M+H); ESI/APCI(+): 393 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 8,58 (t, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,91 (br s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,47 (q aparente, 2H), 2,92 (t, 2H).

30 EJEMPLO 68 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(tiofen-3-ilmetil)benzamida.

35 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(tiofen-3-ilmetil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,080 g; 0,230 mmoles), ácido tiofen-3-ilborónico (0,031 g; 0,241 mmoles), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,018 g; 0,023 mmoles), carbonato sódico (0,049 g; 0,461 mmoles), yoduro de sodio (0,069 g; 0,461 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 25 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,042 g (47 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 395 (M+H); ESI/APCI(+): 393 (M-H).

EJEMPLO 69 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(furan-2-ilmetil)benzamida.

40 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(furan-2-ilmetil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(clorometil)benzamida (0,080 g; 0,230 mmoles), ácido furan-2-ilborónico (0,027 g; 0,241 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,027 g; 0,023 mmoles), carbonato sódico (0,049 g; 0,461 mmoles), yoduro de sodio (0,069 g; 0,461 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó 0,028 g (32 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 379 (M+H); ESI/APCI(+): 377 (M-H).

EJEMPLO 70 - PREPARACIÓN DE 3-(3-fluorobencil)-*N*-(2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida.

50 Se preparó 3-(3-fluorobencil)-*N*-(2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida según el Método A con 2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,060 g; 0,315 mmoles), ácido 3-(3-fluorobencil)benzoico (0,073 g; 0,316 mmoles), HATU (0,120 g; 0,316 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,135 ml; 0,788 mmoles) en DMF (5 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,065 g (51 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 402 (M+H).

EJEMPLO 71 - PREPARACIÓN DE 4-(3-fluorobencil)-*N*-(2-(5-metil-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida.

5 Se preparó 4-(3-fluorobencil)-*N*-(2-(5-metil-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida según el Método A con clorhidrato de 2-(5-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,060 g; 0,284 mmoles), ácido 4-(3-fluorobencil)benzoico (0,079 g; 0,341 mmoles), HATU (0,141 g; 0,370 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,123 ml; 0,711 mmoles) en DMF (5 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó 0,046 g (42 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 387 (M+H).

EJEMPLO 72 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(furan-2-ilmetil)benzamida.

10 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(furan-2-ilmetil)benzamida según el Método B con ácido furan-2-ilborónico (0,027 g; 0,242 mmoles), *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,080 g; 0,231 mmoles), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,018; 0,023 mmoles), yoduro de sodio (0,070 g; 0,461 mmoles) y carbonato sódico (0,049 g; 0,461 mmoles) en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en the microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 80 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó 0,016 g (19 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 379 (M+H); ESI/APCI(+): 377 (M-H).

EJEMPLO 73 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(piridin-3-ilmetil)benzamida.

20 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(piridin-3-ilmetil)benzamida según el Método B con ácido piridin-3-ilborónico (0,029 g; 0,242 mmoles), *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,080 g; 0,231 mmoles), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,018; 0,023 mmoles), yoduro de sodio (0,070 g; 0,461 mmoles) y carbonato sódico (0,049 g; 0,461 mmoles) en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en el microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 75 a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó 0,018 g (20 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 390 (M+H); ESI/APCI(+): 388 (M-H).

25 EJEMPLO 74 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(piridin-4-ilmetil)benzamida.

30 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(piridin-4-ilmetil)benzamida según el Método B con ácido piridin-4-ilborónico (0,030 g; 0,242 mmoles), *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,080 g; 0,231 mmoles), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,018; 0,023 mmoles), yoduro de sodio (0,070 g; 0,461 mmoles) y carbonato sódico (0,049 g; 0,461 mmoles) en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en el horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 75 a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó 0,005 g (5 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 390 (M+H); ESI/APCI(+): 388 (M-H).

EJEMPLO 75 - PREPARACIÓN DE *N*-((5-cloro-1*H*-indol-3-il)metil)-4-(3-fluorobencil)benzamida.

35 Se preparó *N*-((5-cloro-1*H*-indol-3-il)metil)-4-(3-fluorobencil)benzamida siguiendo el Método B a partir de *N*-((5-cloro-1*H*-indol-3-il)metil)-4-(clorometil)benzamida (0,080 g, 0,240 mmoles), ácido 3-fluorofenilborónico (0,036 g; 0,252 mmoles); tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,014 g; 0,012 mmoles), carbonato sódico (0,051 g; 0,480 mmoles) y yoduro de sodio (0,109 g; 0,720 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,013 g (14 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 393 (M+H); ESI/APCI(-): 391 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,12 (s, 1H); 8,80 (t, 1H); 7,79 (d, 2H); 7,70 (d, 1H); 7,33 (m, 5H); 7,03 (m, 4H); 4,56 (d, 2H); 4,00 (s, 2H).

EJEMPLO 76 - PREPARACIÓN DE *N*-((5-cloro-1*H*-indol-3-il)metil)-4-(3-cianobencil)benzamida.

45 Se preparó *N*-((5-cloro-1*H*-indol-3-il)metil)-4-(3-cianobencil)benzamida siguiendo el Método B a partir de *N*-((5-cloro-1*H*-indol-3-il)metil)-4-(clorometil)benzamida (0,080 g, 0,240 mmoles), ácido 3-cianofenilborónico (0,038 g; 0,252 mmoles); tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,014 g; 0,012 mmoles), carbonato sódico (0,051 g; 0,480 mmoles) y yoduro de sodio (0,109 g; 0,720 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,029 g (30 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

50

ESI/APCI(+): 400 (M+H); ESI/APCI(-): 398 (M-H).

EJEMPLO 77 - PREPARACIÓN DE *N*-((5-cloro-1*H*-indol-3-il)metil)-4-(3,5-difluorobencil)benzamida.

5 Se preparó *N*-((5-cloro-1*H*-indol-3-il)metil)-4-(3,5-difluorobencil)benzamida siguiendo el Método B a partir de *N*-((5-cloro-1*H*-indol-3-il)metil)-4-(clorometil)benzamida (0,080 g, 0,240 mmoles), ácido 3,5-difluorofenilborónico (0,041 g; 0,252 mmoles); tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,014 g; 0,012 mmoles), carbonato sódico (0,051 g; 0,480 mmoles) y yoduro de sodio (0,109 g; 0,720 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,015 g (15 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 411 (M+H); ESI/APCI(-): 409 (M-H).

10 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,13 (s, 1H); 8,81 (t, 1H); 7,80 (d, 2H); 7,70 (d, 1H); 7,36 (m, 5H); 7,02 (m, 4H); 4,56 (d, 2H); 4,00 (s, 2H).

EJEMPLO 78 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida.

15 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida según el Método A con clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,220 g; 0,951 mmoles), ácido 3-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzoico (0,294 g; 1,05 mmoles), HATU (0,470 g; 1,24 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,439 ml; 2,38 mmoles) en DMF (5 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,290 g (65 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 458 (M+H), 480 (M+Na); ESI/APCI(+): 456 (M-H).

EJEMPLO 79 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-cianofenilamino)benzamida.

20 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-cianofenilamino)benzamida según el Método A con clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,030 g; 0,130 mmoles), ácido 3-(3-cianofenilamino)benzoico (0,037 g; 0,155 mmoles), HATU (0,064 g; 0,169 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,060 ml; 0,324 mmoles) en DMF (5 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,020 g (37 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

25 ESI/APCI(+): 415 (M+H), 437 (M+Na); ESI/APCI(+): 413 (M-H).

EJEMPLO 80 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5,7-dicloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluorobencil)benzamida.

30 Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de *N*-(2-(5,7-dicloro-2-(trimetilsilil)-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluorobencil)benzamida (0,045 g; 0,088 mmoles) y fluoruro de tetrabutilamonio (0,263 ml, 1N en THF) durante 18 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionando 0,018 g (47 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 441 (M+H).

EJEMPLO 81 - PREPARACIÓN DE *N*-(3-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)propil)-4-(3-fluorobencil)benzamida.

35 Se preparó *N*-(3-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)propil)-4-(3-fluorobencil)benzamida según el Método A con 3-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)propan-1-amina (0,042 g; 0,201 mmoles), ácido 4-(3-fluorobencil)benzoico (0,049 g; 0,211 mmoles), HATU (0,084 g; 0,221 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,052 ml; 0,302 mmoles) en DMF (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,048 g (57 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

40 ESI/APCI(+): 421 (M+H); ESI/APCI(-): 419 (M-H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H); 8,40 (br t, 1H); 7,77 (d, 2H); 7,53 (s, 1H); 7,33 (m, 4H); 7,24 (s, 1H); 7,05 (m, 4H); 4,01 (s, 2H); 3,32 (m, 2H); 2,70 (t, 2H); 1,85 (m, 2H).

EJEMPLO 82 - PREPARACIÓN DE 4-(3-fluorobencil)-*N*-(2-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida.

45 Se preparó 4-(3-fluorobencil)-*N*-(2-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida según el Método A con ácido 4-(3-fluorobencil)benzoico (0,080 g, 0,347 mmoles), clorhidrato de 3-(2-aminoetil)-1*H*-indol-5-ol (0,081 g; 0,382 mmoles), HATU (0,145 g; 0,382 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,150 ml; 0,869 mmoles) en DMF (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó 0,093 g (67 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 389(M+H); ESI/APCI(-): 387 (M-H).

EJEMPLO 83 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1-metil-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida.

5 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1-metil-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida según el Método A con ácido 4-(3-fluorobencil)benzoico (0,080 g, 0,347 mmoles), 2-(5-cloro-1-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,080 g; 0,382 mmoles), HATU (0,145 g; 0,382 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,150 ml; 0,869 mmoles) en DMF (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó 0,034 g (23 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.

ESI/APCI(+): 421 (M+H).

EJEMPLO 84 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-metoxifenoxi)benzamida.

10 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-metoxifenoxi)benzamida según el Método A con ácido 3-(3-metoxifenoxi)benzoico (0,080 g, 0,347 mmoles), clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,077 g; 0,331 mmoles), HATU (0,190 g; 0,365 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,142 ml; 0,829 mmoles) en DMF (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó 0,040 g (29 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 421 (M+H), 443 (M+Na); ESI/APCI(-): 419 (M-H).

15 EJEMPLO 85 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(*m*-toliloxi)benzamida.

20 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(*m*-toliloxi)benzamida según el Método A con ácido 3-(*m*-toliloxi)benzoico (0,080 g, 0,35 mmoles), clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,077 g; 0,331 mmoles), HATU (0,190 g; 0,365 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,142 ml; 0,829 mmoles) en DMF (3 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó 0,047 g (33 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+):405 (M+H); ESI/APCI(-): 403 (M-H).

EJEMPLO 86 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida.

25 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida según el Método A con ácido 4-(3-fluorobencil)benzoico (0,080 g, 0,347 mmoles), clorhidrato de 2-(5-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,094 g; 0,382 mmoles), HATU (0,132 g; 0,347 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,150 ml; 0,869 mmoles) en DMF (5 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó 0,049 g (34 %) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

ESI/APCI(+):421 (M+H); ESI/APCI(+): 419 (M-H).

EJEMPLO 87 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-2-fluoro-4-(3-fluorobencil)benzamida.

30 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-2-fluoro-4-(3-fluorobencil)benzamida según el Método A a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,075 g; 0,318 mmoles), ácido 2-fluoro-4-(3-fluorobencil)benzoico (0,087 g; 349 mmoles), HATU (0,121 g; 0,318 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,139 ml; 0,795 mmoles) en DMF (5 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 0 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano), seguido de recristalización en una mezcla de diclorometano/heptano, proporcionó 0,098 g (73 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

35 ESI/APCI(+): 425(M+H); ESI/APCI(-): 423(M-H).

EJEMPLO 88 - PREPARACIÓN DE *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-fluoro-4-(3-fluorobencil)benzamida.

40 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-fluoro-4-(3-fluorobencil)benzamida según el Método A a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,075 g; 0,318 mmoles), ácido 3-fluoro-4-(3-fluorobencil)benzoico (0,087 g; 349 mmoles), HATU (0,121 g; 0,318 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,139 ml; 0,795 mmoles) en DMF (5 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 0 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano), seguido de recristalización en una mezcla de diclorometano/heptano, proporcionó 0,088 g (65 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 425(M+H); ESI/APCI(-): 423(M-H).

45 EJEMPLO 89 - Preparación de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)picolinamida.

50 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)picolinamida según el Método A a partir de clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,140 g; 0,605 mmoles), ácido 5-(3-fluorobencil)picolínico (0,139 g; 0,605 mmoles), HATU (0,254 g; 0,668 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,262 ml; 1,52 mmoles) en DMF (5 ml). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó 0,057 g (23 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 408 (M+H), 430 (M+Na); ESI/APCI(-): 406 (M-H).

EJEMPLO 90 - Preparación de 4-(3-fluorobencil)-*N*-(2-(5-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida.

5 Se preparó 4-(3-fluorobencil)-*N*-(2-(5-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida según el Método A a partir de 2-(5-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,080 g; 0,347 mmoles), ácido 4-(3-fluorobencil)benzoico (0,080 g, 0,347 mmoles), HATU (0,132 g; 0,347 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,149 ml; 0,869 mmoles) en DMF (3 ml). El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (método 2) proporcionando 0,021 g (14 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 441 (M+H); ESI/APCI(-): 439(M+H).

EJEMPLO 91 - Preparación de *N*-(2-(6-cloro-5-metil-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida.

10 Se preparó *N*-(2-(6-cloro-5-metil-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida según el Método A a partir de 2-(6-cloro-5-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,172 g; 0,825 mmoles), ácido 4-(3-fluorobencil)benzoico (0,190 g, 0,825 mmoles), HATU (0,313 g; 0,825 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,355 ml; 2,06 mmoles) en DMF (5 ml). El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (método 2) proporcionando 0,049 g (14 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

15 ESI/APCI(+): 421 (M+H); ESI/APCI(-): 420(M-H).

EJEMPLO 92 - Preparación de *N*-(2-(5,6-dicloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida.

20 Se preparó *N*-(2-(5,6-dicloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida según el Método A a partir de 2-(5,6-dicloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,149 g; 0,651 mmoles), producto intermedio de ácido 4-(3-fluorobencil)benzoico (0,150 g, 0,651 mmoles), HATU (0,248 g; 0,651 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,281 ml; 1,63 mmoles) en DMF (5 ml). La cromatografía ultrarrápida (dos veces) sobre gel de sílice (eluyente 2 a 60 % de acetato de etilo en heptano y 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,042 g (14 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 441 (M+H); ESI/APCI(-): 439 (M-H).

EJEMPLO 93 - Preparación de 4-(3-fluorobencil)-*N*-(2-(5-fenil-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida.

25 Se irradió una mezcla de ácido bencenoborónico (0,024 g; 0,195 mmoles), *N*-(2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida (0,080 g; 0,177 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,020; 0,017 mmoles) y carbonato sódico (0,038 g; 0,355 mmoles) en una mezcla de DME (3 ml) y agua (1 ml) en el horno microondas a 130 °C durante 20 minutos. La disolución resultante se repartió entre agua y acetato de etilo y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) y por HPLC preparativa (método 2) proporcionando 0,013 g (16 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

30 a 100 % de acetato de etilo en heptano) y por HPLC preparativa (método 2) proporcionando 0,013 g (16 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 449 (M+H); ESI/APCI(-): 447 (M-H).

EJEMPLO 94 - Preparación de 4-(3-fluorobencil)-*N*-(2-(5-morfolino-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida.

35 Se desgasificó y sonicó una mezcla de acetato de paladio (0,004 g; 0,017 mmoles) y 2'-(diciclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (0,028 g; 0,071 mmoles) en dioxano (0,5 ml) durante 30 minutos. Esta disolución se añadió entonces a una mezcla desgasificada de 2-metilpropan-2-olato de sodio (0,024 g; 0,248 mmoles), morfolina (0,031 ml; 0,354 mmoles) y *N*-(2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida (0,080 g; 0,177 mmoles) en dioxano (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 18 horas y se evaporó a sequedad. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo y la fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 65 a 100 % de acetato de etilo en heptano y 20 a 100 % de acetato de etilo en diclorometano) y por HPLC preparativa (método 2) proporcionando 0,0052 g (6 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

40 El material en bruto se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 65 a 100 % de acetato de etilo en heptano y 20 a 100 % de acetato de etilo en diclorometano) y por HPLC preparativa (método 2) proporcionando 0,0052 g (6 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+):458 (M+H).

EJEMPLO 95 - Preparación de *N*-(2-(5-ciano-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida.

45 Se disolvió *N*-(2-(5-ciano-2-(trietilsilil)-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida (0,056 g; 0,109 mmoles) en ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,013 g (29 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 398 (M+H); ESI/APCI(-): 396 (M-H).

50

EJEMPLO 96 - Preparación de *N*-(2-(5-acetil-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida.

5 Se disolvió *N*-(2-(5-acetil-2-(trietilsilil)-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida (0,043 g; 0,109 mmoles) en ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,020 g (58 %) del compuesto del título como una espuma amarilla.

ESI/APCI(+): 415 (M+H); ESI/APCI(-): 413 (M-H).

EJEMPLO 97 - Preparación de 4-(3-fluorobencil)-*N*-(2-(4,5,6-trifluoro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida.

10 Se disolvió 4-(3-fluorobencil)-*N*-(2-(4,5,6-trifluoro-2-(trietilsilil)-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida (0,057 g; 0,105 mmoles) en ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,027 g (60 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 427 (M+H); ESI/APCI(-): 425(M-H).

EJEMPLO 98 - Preparación de *N*-(2-(5-cloro-7-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida.

15 Se disolvió *N*-(2-(5-cloro-7-fluoro-2-(trietilsilil)-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida (0,102 g; 0,189 mmoles) en ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionando 0,015 g (19 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 425 (M+H); ESI/APCI(-): 423(M-H).

20 EJEMPLO 99 - Preparación de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-cianobencil)benzamida.

25 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-cianobencil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,075 g; 0,216 mmoles), ácido 3-cianofenilborónico (0,034 g; 0,229 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,013 g; 0,011 mmoles), carbonato sódico (0,045 g; 0,431 mmoles), yoduro de sodio (0,064 g; 0,431 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 0,052 g (56 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 414 (M+H), 426 (M+Na); ESI/APCI(-): 412 (M-H).

EJEMPLO 100 - Preparación de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(tiofen-2-ilmetil)benzamida.

30 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(tiofen-2-ilmetil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,080 g; 0,230 mmoles), ácido tiofen-2-ilborónico (0,031 g; 0,242 mmoles), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,019 g; 0,023 mmoles), carbonato sódico (0,050 g; 0,460 mmoles), yoduro de sodio (0,069 g; 0,460 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 80 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó 0,056 g (62 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

35 ESI/APCI(+): 395 (M+H); ESI/APCI(-): 393 (M-H).

EJEMPLO 101 - Preparación de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(tiofen-3-ilmetil)benzamida.

40 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(tiofen-3-ilmetil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,080 g; 0,230 mmoles), ácido tiofen-3-ilborónico (0,031 g; 0,242 mmoles), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,019 g; 0,023 mmoles), carbonato sódico (0,050 g; 0,460 mmoles), yoduro de sodio (0,069 g; 0,460 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 80 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó 0,034 g (37 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

45 ESI/APCI(+): 395 (M+H); ESI/APCI(-): 393 (M-H).

EJEMPLO 102 - Preparación de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(furan-3-ilmetil)benzamida.

50 Se preparó *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(furan-3-ilmetil)benzamida según el Método B con *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,080 g; 0,230 mmoles), ácido furan-3-ilborónico (0,027 g; 0,242 mmoles), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,019 g; 0,023 mmoles), carbonato sódico (0,050 g; 0,460 mmoles), yoduro de sodio (0,069 g; 0,460 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua

(1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 80 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó 0,024 g (26 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 379 (M+H); ESI/APCI(-): 377 (M-H).

5 EJEMPLO 103 - Preparación de *N*-(2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluorobencil)benzamida.

Se preparó *N*-(2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluorobencil)benzamida siguiendo el Método A a partir de clorhidrato de 2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,060 g; 0,279 mmoles), ácido 4-(3-fluorobencil)benzoico (0,070 g; 0,307 mmoles), HATU (0,127 g; 0,335 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,120 ml; 0,698 mmoles) en DMF (5 ml). Dos cromatografías ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 1 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano y 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano proporcionaron 0,008 g (7 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 391 (M+H); ESI/APCI(-): 389 (M+H).

EJEMPLO 104 - Preparación de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(fenilamino)benzamida.

Se agitó una disolución de ácido 4-(fenilamino)benzoico (0,048 g, 0,225 mmoles), clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,052 g; 0,225 mmoles), HATU (0,094 g; 0,247 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,097 ml; 0,563 mmoles) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,024 g (27 %) del compuesto del título como un sólido amarillo.

ESI/APCI(+): 390 (M+H), 412 (M+Na); ESI/APCI(-): 388 (M-H).

20 EJEMPLO 105 - Preparación de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-fenoxibenzamida.

Se agitó una mezcla de ácido 4-fenoxibenzoico (0,136 g, 0,634 mmoles), clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,146 g; 0,635 mmoles), HATU (0,265 g; 0,698 mmoles) y *N,N*-diisopropiletildiamina (0,273 ml; 1,59 mmoles) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,070 g (28 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 391 (M+H), 413 (M+Na); ESI/APCI(-): 389 (M-H).

EJEMPLO. 106 - Preparación de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(fenilamino)benzamida.

Se agitó una mezcla de ácido 3-(fenilamino)benzoico (0,155 g, 0,727 mmoles), clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,168 g; 0,727 mmoles), HATU (0,303 g; 0,799 mmoles) y *N,N*-diisopropiletildiamina (0,313 ml; 1,82 mmoles) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,072 g (25 %) del compuesto del título como un sólido rosa.

35 ESI/APCI(+): 390 (M+H), 412 (M+Na); ESI/APCI(-): 388 (M-H).

EJEMPLO 107 - Preparación de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibenzamida.

Se agitó una mezcla de ácido 3-fenoxibenzoico (0,200 g, 0,934 mmoles), clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,215 g; 0,934 mmoles), HATU (0,389 g; 1,03 mmoles) y *N,N*-diisopropiletildiamina (0,402 ml; 2,33 mmoles) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a vacío. La mezcla en bruto se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,068 g (19 %) del compuesto del título como un sólido incoloro.

ESI/APCI(+): 391 (M+H), 413 (M+Na); ESI/APCI(-): 389 (M-H).

EJEMPLO 108 - Preparación de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(fenilamino)benzamida

45 Se agitó una disolución de ácido 4-(metil(fenil)amino)benzoico (0,045 g, 0,198 mmoles), clorhidrato de 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etanamina (0,046 g; 0,198 mmoles), HATU (0,083 g; 0,217 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,085 ml; 0,495 mmoles) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,011 g (14 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

50

ESI/APCI(+): 404(M+H); ESI/APCI(+): 402 (M-H).

EJEMPLO 109 - Preparación de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(metil(fenil)amino)benzamida.

5 Se agitó una disolución de ácido 3-(metil(fenil)amino)benzoico (0,056 g, 0,246 mmoles), clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,057 g; 0,246 mmoles), HATU (0,102 g; 0,271 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,106 ml; 0,616 mmoles) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,003 g (3 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 404(M+H); ESI/APCI(+): 402 (M-H).

10 EJEMPLO 110 - Preparación de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2,5-difluorobencil)benzamida.

15 Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2,5-difluorobencil)benzamida según el Método B con N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,080 g; 0,230 mmoles), ácido 2,5-difluorofenilborónico (0,038 g; 0,242 mmoles), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,019 g; 0,023 mmoles), carbonato sódico (0,048 g; 0,460 mmoles), yoduro de sodio (0,069 g; 0,460 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 80 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó 0,035 g (35 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 425 (M+H), 447(M+Na); ESI/APCI(-): 423 (M-H).

EJEMPLO 111 - Preparación de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2,3-difluorobencil)benzamida.

20 Se preparó N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2,3-difluorobencil)benzamida según el Método B con N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(clorometil)benzamida (0,080 g; 0,230 mmoles), ácido 2,3-difluorofenilborónico (0,041 g; 0,242 mmoles), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), complejo con diclorometano (0,019 g; 0,023 mmoles), carbonato sódico (0,048 g; 0,460 mmoles), yoduro de sodio (0,069 g; 0,460 mmoles), en dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml), se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 20 a 80 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó 0,047 g (48 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

25 ESI/APCI(+): 425 (M+H), 447 (M+Na); ESI/APCI(-): 423 (M-H).

EJEMPLO 112 - Preparación de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-((3-fluorofenil)(metil)amino)benzamida.

30 Se agitó una mezcla de ácido 4-((3-fluorofenil)(metil)amino)benzoico (0,100 g, 0,407 mmoles), clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,094 g; 0,407 mmoles), HATU (0,170 g; 0,448 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,176 ml; 1,02 mmoles) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,048 g (28 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

35 ESI/APCI(+): 422 (M+H); ESI/APCI(-): 421 (M-H).

EJEMPLO 113 - Preparación de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorofenoxi)benzamida.

40 Se agitó una disolución de ácido 4-(3-fluorofenoxi)benzoico (0,180 g, 0,775 mmoles), clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,180 g; 0,775 mmoles), HATU (0,324 g; 0,852 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,334 ml; 1,94 mmoles) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano y 20 a 100 % de acetato de etilo en heptano) dando 0,065 g (20 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

45 ESI/APCI(+): 409 (M+H); ESI/APCI(-): 407 (M-H).

EJEMPLO 114 - Preparación de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorofenilamino)benzamida.

50 Se agitó una mezcla de ácido 4-(3-fluorofenilamino)benzoico (0,040 g, 0,173 mmoles), clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,040 g; 0,173 mmoles), HATU (0,072 g; 0,190 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,075 ml; 0,432 mmoles) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidrogenosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con carbonato sódico, salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente 1 a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,027 g (39 %) del compuesto del título como un sólido incoloro.

ESI/APCI(+): 408 (M+H), 430 (M+Na); ESI/APCI(-): 406 (M-H).

EJEMPLO 115 - Preparación de N-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida.

Se agitó una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanamina (0,070 g; 0,301 mmoles), ácido 4-(3-fluorobencil)benzoico (0,0701 g; 0,304 mmoles), HATU (0,116 g; 0,304 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,132 ml; 0,754 mmoles) en DMF (3 ml) durante el fin de semana a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 0 a 35 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,061 g (49 %) de N-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etil)-5-(2,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 408 (M+H); 430 (M+Na); ESI/APCI(-): 406 (M-H).

EJEMPLO 116 - Preparación de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-6-(3-fluorobencil)picolinamida.

Se agitó una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (0,044 g; 0,187 mmoles), ácido 6-(3-fluorobencil)picolínico (0,045 g; 0,196 mmoles), HATU (0,073 g; 0,192 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,082 ml; 0,466 mmoles) en DMF (3 ml) durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y la fase orgánica se lavó tres veces con agua y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 2 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) dando 0,053 g (70 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-6-(3-fluorobencil)picolinamida como un sólido blanco.

ESI/APCI(+): 408 (M+H), 430 (M+Na); ESI/APCI(-): 406 (M-H).

PARTE B

EJEMPLO 117 - Construcción de una línea celular que expresa en exceso el gen TAU

Se construyó una plásmido de expresión de TAU subclonando el ADNc de TAU-P301L humano (que codifican TAU con prolina 301 sustituida con un resto de leucina) en el vector de expresión de mamífero pcDNA3.1 produciendo el plásmido pcDNA3.1-TAU P301L. Se transfectaron los plásmidos pcDNA3.1 y pcDNA3.1-TAU P301L con células de neuroblastoma humanas (BM17; ATCC No. CRL-2267) y se seleccionaron líneas clónicas independientes con los plásmidos establemente integrados en el genoma. Éstos produjeron líneas celulares llamadas M17-3.1 y M17-TAU(P301L) (transfectadas con pcDNA3.1 y pcDNA3.1-TAU P301L, respectivamente). La expresión de los genes P301 L de TAU en las líneas celulares se confirmó por análisis Western.

EJEMPLO 118 - Uso de células que expresan TAU como modelo de degradación neuronal

Se encontró que la expresión de TAU P301L en células M17-TAU(P301L) confería elevada toxicidad con respecto a las células de control que expresan TAU no mutante (M17-TAUwt). En células degeneradas o muertas, la lactato deshidrogenasa (LDH) se fuga de las células en el entorno extracelular debido a una pérdida de integridad de la membrana plasmática. Este principio se usó para determinar la citotoxicidad cuantificando el nivel de LDH fugado en el medio de crecimiento.

El método detallado para determinar la citotoxicidad de TAU fue del siguiente modo: A partir de precultivos apropiados de células M17-3.1 y M17-TAU(P301L) se sembraron 2500 células/cm² en suero Optimem Reduced sin rojo de fenol (Gibco, Cat. 31985-047) complementado con 1 % de suero de ternero fetal, piruvato de sodio 1 mM, 1 x aminoácidos no esenciales, 500 µg/ml de G418 0,5 x antibiótico/antimicótico. Después de 3 h de incubación a 37 °C/5 % de CO₂ se añadió 1 volumen de suero Optimem Reduced (mismo que se ha descrito anteriormente; excepto sin suero de ternero fetal) complementado con ácido retinoico 2,5 µM (AR). Las células se incubaron además durante 7 días. Posteriormente, se determinó la actividad de LDH usando el ensayo de citotoxicidad no radiactivo Cytotox 96 de Promega (Cat. G1780) según las instrucciones del proveedor. La Figura 1 muestra que de las células M17-TAU P301L, pero no de las células M17-3.1, presentan un nivel relativamente alto de LDH fugado en el medio, demostrando la toxicidad específicamente provocada por TAU P301.

EJEMPLO 119 - Uso de las células que expresan TAU para la prueba de compuestos a modo de ejemplo de la presente invención

La línea celular M17-TAU P301L hizo posible evaluar la capacidad de compuestos novedosos para contrarrestar la citotoxicidad de TAU. Se encontró que inhibidores activos de la citotoxicidad de TAU inhibían la fuga de LDH de células M17-TAU P301L tratadas como se describe en el Ejemplo 118. La eficacia (potencia) de los compuestos se determinó probando compuestos a diferentes concentraciones que oscilaban de concentración no eficaz (así a una concentración relativamente baja) a eficaz para su capacidad para reducir la actividad de LDH de células M17-TAU P301 L incubadas con ácido retinoico. Estas mediciones se usaron para calcular los valores de CE₅₀ de la Tabla 2.

EJEMPLO 120 - Inhibición *in vivo* de la fosforilación de TAU patológica

Se tratan ratones transgénicos R406W para TAU humana (Zhang et al, J. of Neuroscience 24(19):4657-4667, 2004) una vez al día por vía subcutánea durante 4 semanas con un compuesto de la invención (por ejemplo, véase la Tabla 1) disuelto en una formulación tal como aceite de araquidina a una dosis de, por ejemplo, 35 mg/kg. Se incluyen correspondientemente transgénicos tratados con vehículo como controles. Al final del periodo de tratamiento los ratones se sacrifican y se recoge estereotácticamente el tronco encefálico. Se preparan fracciones de proteína soluble (Terwel et al, J Biol Chem 280(5):3963-73, 2005) del tronco encefálico y se sometieron a análisis Western usando anticuerpos dirigidos contra TAU y varias fosfo-isoformas diferentes de la misma.

Los análisis cuantitativos de las transferencias Western pueden revelar que en animales tratados se detecta una reducción robusta y estadísticamente significativa para la TAU fosforilada en ciertos aminoácidos que son fosfo-epítopes (por ejemplo, serina 202, tirosina 205 o tirosina 231) y son patológicamente relevantes para enfermedad, ya que en los pacientes con enfermedad de Alzheimer TAU está hiperfosforilada y la hiperfosforilación en estos sitios participa en la agregación y toxicidad de TAU (Bertrand et al, Neuroscience 168(2):323-34, 2010; Luna-Muñoz et al, J Alzheimers Dis. 12(4):365-75, 2007, Augustinack et al, Acta Neuropathol. 103(1):26-35, 2002).

EJEMPLO 121 - Inhibición *in vivo* de las patologías instigadas por tau

Se tratan crónicamente ratones transgénicos R406W para TAU humana (J. de Neuroscience 24(19): 4657-4667, 2004) de entre 2 semanas y 12 meses con tanto un compuesto a modo de ejemplo de la presente invención como vehículo solo. Los ratones tratados con compuesto poseen una esperanza de vida promedio más larga y muestran una aparición o progresión retardada de la debilidad motora en comparación con los controles de vehículo. Además, los ratones tratados con compuesto tienen capacidades de aprendizaje y memoria mejoradas cuando realizan la prueba del laberinto de agua de Morris.

Al final del periodo de tratamiento, se sacrifican los ratones y se usan los cerebros correspondientes para análisis bioquímico e inmunohistoquímico. Los cerebros de ratones tratados con compuesto son más pesados que los cerebros del grupo de control. En ratones tratados con compuesto, el análisis Western muestra que la fosforilación de TAU se reduce, sugiriendo formación reducida especies de TAU patológicas. También se encuentra una acumulación reducida de TAU en la fracción insoluble de extractos de cerebro total y/o el líquido cefalorraquídeo (LCR) de ratones tratados con compuesto. El análisis inmunohistoquímico mostró que los ratones tratados con compuesto tienen acumulación reducida de agregados de TAU filamentosos en neuronas de la corteza cerebral, hipocampo, cerebelo y médula espinal.

EJEMPLO 122 - Construcción de una línea celular que expresa en exceso α -sinucleína

Se construyó un plásmido de expresión de α -sinucleína subclonando el fragmento *NcoI/XhoI* de 212T-SYN(WT) (Griffioen et al., Biochem Biophys Acta (2006) 1762(3):312-318) que contiene el ADNc de α -sinucleína no mutante humana correspondientemente en un vector de expresión de mamífero estándar pcDNA3.1 que produce el plásmido pcDNA3.1-SYNwt. Se transfirieron el plásmido pcDNA3.1 y pcDNA3.1-SYNwt con células de neuroblastoma humano (ATCC No. CRL-2267) y se seleccionaron líneas clónicas independientes con los plásmidos establemente integrados en el genoma. Éstos produjeron líneas celulares llamadas M17 (transfectada con pcDNA3.1) y M17-SYNwt (transfectada con pcDNA3.1-SYNwt). La expresión en exceso de α -sinucleína en líneas celulares M17-SYNwt se confirmó por análisis Western.

EJEMPLO 123 - Uso de células que expresan α -sinucleína como modelo para degradación neuronal

Debido a los altos niveles de α -sinucleína, las células M17-SYNwt son exquisitamente sensibles a paraquat, un factor de riesgo muy conocido de degeneración neuronal dependiente de sinucleína. En células degeneradas o muertas, la lactato deshidrogenasa (LDH) se fuga de las células en el entorno extracelular debido a una pérdida de integridad de la membrana plasmática. Este principio se usa para determinar la citotoxicidad cuantificando el nivel de LDH fugado en el medio de crecimiento.

El método detallado para determinar la citotoxicidad de α -sinucleína es del siguiente modo: A partir de precultivos apropiados de células M17 y M17-SYN se siembran 50000 células/cm² en suero Optimem Reduced sin rojo de fenol (Gibco, Cat. 31985-047) complementado con 5 % de suero de ternero fetal, piruvato de sodio 1 mM, 1 x aminoácidos no esenciales, 500 μ g/ml de G418 0,5 x antibiótico/antimicótico. Después de 3 h de incubación a 37 °C/5 % de CO₂ se añade paraquat a las células (concentración final de 32 mM), junto con el compuesto de prueba y las células se incuban además durante 40 horas. Posteriormente, se determina la actividad de LDH usando el ensayo de citotoxicidad no radiactivo Cytotox 96 de Promega (Cat. G1780) según las instrucciones del proveedor.

La Figura 2 muestra que el tratamiento de células M17-SYNwt, pero no de células M17 con paraquat, condujo a un nivel relativamente alto de LDH fugado en el medio, demostrando que la α -sinucleína media en la degeneración celular o muerte celular en respuesta a paraquat.

EJEMPLO 124 - Uso de las células que expresan α -sinucleína en compuestos de selección

Estas células de neuroblastoma que expresan α -sinucleína hacen posible evaluar la capacidad de compuestos novedosos para contrarrestar la citotoxicidad de α -sinucleína. Se encontró que inhibidores activos de la citotoxicidad de α -sinucleína provocan una disminución de la fuga de LDH en células M17-SYNwt tratadas con paraquat. Como este método monitoriza el LDH fugado de células degeneradas o muertas, solo compuestos no tóxicos se identificarán como inhibidores activos de la citotoxicidad mediada por α -sinucleína. La falta de toxicidad es una característica importante para los compuestos que van a usarse como medicamento para pacientes en necesidad. Se considera que un compuesto es activo en esta prueba cuando inhibe la citotoxicidad de α -sinucleína más del 25 % con respecto a células M17-SYNwt no tratadas a una concentración de 20 μ g/ml o más baja. En los experimentos, el grupo de control consiste en células M17-SYNwt tratadas con DMSO, el grupo de paraquat no tratado consiste en células M17-SYNwt tratadas con paraquat y DMSO, y el grupo de paraquat tratado consiste en células M17-SYNwt que van a tratarse con paraquat y el compuesto de prueba disuelto en DMSO.

Con el fin de determinar la CE_{50} , se prueban compuestos a diferentes concentraciones que oscilan de concentración no eficaz (así a una concentración relativamente baja) a una eficaz (relativamente alta) de compuesto de prueba. Estos datos también se usan para el cálculo del porcentaje de inhibición (% de I). El porcentaje de inhibición se calcula como la inhibición de la toxicidad de sinucleína por el compuesto en células de paraquat tratadas, con respecto a la citotoxicidad de sinucleína en células de paraquat no tratadas. Esto se corresponde con la siguiente ecuación:

$$\frac{(\text{Liberación de LDH de células de paraquat tratadas a concentración no eficaz del compuesto de prueba}) - (\text{Liberación de LDH de células de paraquat tratadas a la concentración más eficaz del compuesto de prueba})}{(\text{Liberación de LDH de células de paraquat no tratadas}) - (\text{Células de control de liberación de LDH})} * 100 \%$$

EJEMPLO 125 - Inhibición de la toxicidad mediada por sinucleína

Los compuestos se criban para actividad usando el ensayo de citotoxicidad de α -sinucleína como se ha descrito anteriormente. Se llevan a cabo respuestas a dosis en todos los compuestos que se encuentra que son activos (curvas de 10 puntos por duplicado).

EJEMPLO 126 - Inhibición *in vivo* de la pérdida instigada mediada por sinucleína de neuronas de la sustancia negra

Con el fin de modelar la pérdida neuronal en la región de la sustancia negra del cerebro, se tratan ratones con paraquat (intraperitoneal) a una dosis no superior a 8 mg/kg/día durante un periodo continuo de 15-100 días. Estos ratones también se co-tratan crónicamente durante ese periodo con un compuesto de la Tabla 1 administrado a una dosis (probablemente no superior a 20 mg/kg de peso corporal/día), o por vehículo solo (sin compuesto activo). El tratamiento de ratones por medio de vehículo o un compuesto de la invención empieza 2 días antes de la administración de paraquat.

Al final del periodo de tratamiento, se sacrifican los ratones y se usan los cerebros correspondientes para el análisis inmunohistoquímico. La región del cerebro de la sustancia negra tiene un porcentaje relativamente alto de células con altos niveles de tirosina hidroxilasa. Usando anticuerpos producidos contra tirosina hidroxilasa (anti-tirosina hidroxilasa), se detectan neuronas que contienen tirosina hidroxilasa en los cerebros. El análisis cuantitativo y comparativo de las áreas de sustancia negra teñidas positivas para tirosina hidroxilasa revela un área positiva para TH significativamente mayor en ratones tratados con compuesto frente a ratones tratados con vehículo.

EJEMPLO 127 - Inhibición *in vivo* de la pérdida instigada por 6-hidroxidopamina (6-OHDA) de neuronas de la sustancia negra

Se obtienen lesiones unilaterales de la sustancia negra por inyecciones estriatales estereotácticas de 6-hidroxidopamina en cerebros de ratas vivas como se describe por Vercammen et al. en *Molecular Therapy*, 14(5) 716-723 (2006). Estas ratas también se co-tratan crónicamente con un compuesto de la Tabla 1 o por vehículo solo (sin compuesto activo). El tratamiento diario del compuesto o vehículo empieza preferentemente 1 o 2 días antes de la administración de 6-OHDA y dura entre 7 y 30 días después de la inyección 6-OHDA.

Al final del periodo de tratamiento, se sacrifican las ratas y se usan los cerebros correspondientes para el análisis inmunohistoquímico. La región del cerebro de la sustancia negra tiene un porcentaje relativamente alto de células con altos niveles de tirosina hidroxilasa. Usando anticuerpos producidos contra tirosina hidroxilasa (anti-tirosina hidroxilasa), se detectan neuronas que contienen tirosina hidroxilasa en los cerebros. Los volúmenes de lesión de sustancia negra y/o los números de células positivas para tirosina hidroxilasa se cuantifican como se describe en Vercammen et al. (citado arriba). Este análisis revela que:

- los volúmenes de lesión de sustancia negra son significativamente reducidos en ratas tratadas con un compuesto según la presente invención, en comparación con ratas tratadas con vehículo, así que indican que el compuesto es capaz de inhibir la degeneración provocada por 6-OHDA de células de sustancia negra *in vivo*;

y

- los números de células positivas para tirosina hidroxilasa son más altos en ratas tratadas con un compuesto según la presente invención en comparación con ratas tratadas con vehículo, proporcionando así la confirmación de que el compuesto es capaz de inhibir la degeneración provocada por 6-OHDA de células de sustancia negra *in vivo*.

5 EJEMPLO 128 - Inhibición *in vitro* de agregación de α -sinucleína

Las α -sinucleinopatías se caracterizan por la agregación de α -sinucleína en neuronas. La agregación de α -sinucleína purificada se realiza esencialmente como se describe por Gerard et al. FASEB. 20(3):524-6 (2006). Se incubaron 20-100 μ g de α -sinucleína purificada (Sigma; S7820) a una concentración de aproximadamente 2,5 μ g/ml en presencia de espermina (250 μ M) o paraquat (32 mM) o 6-hidroxidopamina (400 μ M) o vehículo en una placa de 384 pocillos. Espermina, paraquat y 6-hidroxidopamina promueven el proceso de agregación de α -sinucleína. La agregación cinética se determina midiendo la turbidez a 340 nm, cada 1-15 minutos durante al menos una hora. El mismo compuesto, o vehículo solo, se añade a las diferentes mezclas de α -sinucleína descritas anteriormente. Este análisis revela que, cuando un compuesto está presente, la turbidez medida es más baja en comparación con las reacciones que contienen vehículo solo. Este hallazgo muestra que el compuesto es capaz de inhibir la agregación de α -sinucleína.

Compuestos a modo de ejemplo de la presente invención se muestran en la Tabla 2, con su nombre químico y su valor de CE₅₀ (expresado en nM) como se determina a partir del Ejemplo 119 en el experimento de toxicidad inducida por Tau.

Tabla 2

CÓDIGO	NOMBRE	CE ₅₀ (nM)
Cpd006	3-((1H-pirazol-1-il)metil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)benzamida	256
Cpd009	2-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)benzamida	240
Cpd010	3-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)benzamida	78
Cpd011	4-((1H-pirazol-1-il)metil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)benzamida	173
Cpd012	4-((1H-imidazol-1-il)metil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)benzamida	486
Cpd015	4-bencil-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)benzamida	154
Cpd018	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-((ciclohexilmetilamino)metil)benzamida	168
Cpd019	4-((bencilamino)metil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)benzamida	103
Cpd022	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-((tiofen-2-ilmetilamino)metil)benzamida	159
Cpd023	3-((bencilamino)metil)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)benzamida	94
Cpd024	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-((ciclohexilamino)metil)benzamida	724
Cpd026	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-((tiofen-2-ilmetilamino)metil)benzamida	83
Cpd028	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2-metilbencil)benzamida	370
Cpd029	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2-metoxibencil)benzamida	84
Cpd030	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2-metoxibencil)benzamida	96
Cpd031	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(4-cianobencil)benzamida	16
Cpd032	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-cianobencil)benzamida	14
Cpd033	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metilbencil)benzamida	31
Cpd034	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(4-metilbencil)benzamida	62
Cpd035	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3-metilbencil)benzamida	60
Cpd036	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-metilbencil)benzamida	40
Cpd037	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(4-cianobencil)benzamida	32

ES 2 637 288 T3

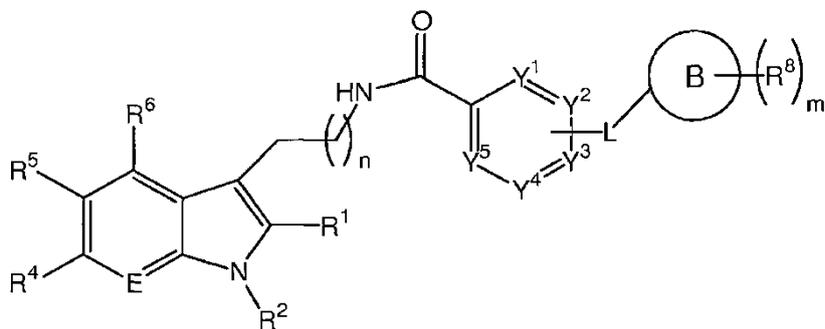
CÓDIGO	NOMBRE	CE₅₀ (nM)
Cpd038	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3-cianobencil)benzamida	31
Cpd039	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(4-(trifluorometil)bencil)benzamida	22
Cpd040	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(4-(trifluorometil)bencil)benzamida	103
Cpd041	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2-(trifluorometil)bencil)benzamida	80
Cpd042	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-(trifluorometil)bencil)benzamida	31
Cpd044	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)bencil)benzamida	55
Cpd045	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(4-clorobencil)benzamida	22
Cpd046	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-clorobencil)benzamida	7
Cpd047	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2-clorobencil)benzamida	65
Cpd048	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida	13
Cpd049	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2-fluorobencil)benzamida	31
Cpd050	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(4-clorobencil)benzamida	50
Cpd052	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(4-fluorobencil)benzamida	20
Cpd053	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3-fluorobencil)benzamida	17
Cpd054	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2-fluorobencil)benzamida	42
Cpd055	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3-clorobencil)benzamida	36
Cpd056	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibencil)benzamida	70
Cpd057	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(4-metoxibencil)benzamida	147
Cpd058	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3-metoxibencil)benzamida	125
Cpd059	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2-cianobencil)benzamida	68
Cpd060	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2-cianobencil)benzamida	116
Cpd061	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(4-fluorobencil)benzamida	86
Cpd062	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2,6-dimetilbencil)benzamida	398
Cpd064	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3-cianofenilamino)benzamida	122
Cpd065	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3,5-difluorobencil)benzamida	174
Cpd066	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2-fluoro-3-metoxibencil)benzamida	386
Cpd067	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(3,5-difluorobencil)benzamida	111
Cpd068	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2-fluoro-3-metoxibencil)benzamida	148
Cpd069	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-((5-fluoropiridin-3-il)metil)benzamida	90
Cpd071	N-((5-cloro-1H-indol-3-il)metil)-4-(3-fluorobencil)benzamida	277
Cpd072	N-((5-cloro-1H-indol-3-il)metil)-4-(3-cianobencil)benzamida	132
Cpd073	N-((5-cloro-1H-indol-3-il)metil)-4-(3,5-difluorobencil)benzamida	242
Cpd075	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(tiofen-2-ilmetil)benzamida	30
Cpd076	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(tiofen-3-ilmetil)benzamida	29

ES 2 637 288 T3

CÓDIGO	NOMBRE	CE₅₀ (nM)
Cpd077	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(furan-2-ilmetil)benzamida	17
Cpd079	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(tiofen-2-ilmetil)benzamida	81
Cpd080	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(tiofen-3-ilmetil)benzamida	18
Cpd081	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(furan-3-ilmetil)benzamida	23
Cpd082	N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3-fluorobencil)benzamida	112
Cpd083	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(furan-3-ilmetil)benzamida	56
Cpd084	4-(3-fluorobencil)-N-(2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil)benzamida	26
Cpd085	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(piridin-3-ilmetil)benzamida	117
Cpd086	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(piridin-4-ilmetil)benzamida	151
Cpd087	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(furan-2-ilmetil)benzamida	133
Cpd089	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3-metoxifenoxi)benzamida	98
Cpd090	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(m-toliloxi)benzamida	91
Cpd091	N-(2-(5-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida	581
Cpd092	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(fenilamino)benzamida	76
Cpd093	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-fenoxibenzamida	293
Cpd094	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(fenilamino)benzamida	161
Cpd095	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-fenoxibenzamida	241
Cpd096	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(metil(fenil)amino)benzamida	470
Cpd097	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(metil(fenil)amino)benzamida	270
Cpd098	N-(2-(5-cloro-2-metil-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida	535
Cpd099	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-fluoro-4-(3-fluorobencil)benzamida	27
Cpd100	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-fluoro-4-(3-fluorobencil)benzamida	44
Cpd101	N-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida	1048
Cpd102	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2,5-difluorobencil)benzamida	49
Cpd103	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(2,3-difluorobencil)benzamida	139
Cpd104	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-((3-fluorofenil)(metil)amino)benzamida	264
Cpd105	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorofenoxi)benzamida	112
Cpd106	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorofenilamino)benzamida	82
Cpd107	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(3-fluorobencil)picolinamida	26
Cpd108	4-(3-fluorobencil)-N-(2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)etil)benzamida	320
Cpd111	4-(3-fluorobencil)-N-(2-(5-fenil-1H-indol-3-il)etil)benzamida	537
Cpd115	N-(2-(5-ciano-1H-indol-3-il)etil)-4-(3-fluorobencil)benzamida	75
Cpd116	4-(3-fluorobencil)-N-(2-(5-morfolino-1H-indol-3-il)etil)benzamida	166
Cpd117	N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-6-(3-fluorobencil)picolinamida	109

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (A1) o un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo,



(A1)

en la que

5 - E está seleccionado independientemente de CR³; y N;

- cada R¹, R³, R⁴ y R⁶ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alqueniilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalqueniilo; arilalqueniilo; arilalqueniilo; heterociclo-alqueniilo; heterociclo-alqueniilo; y heterociclo-alqueniilo;

* y en los que dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, heterociclo-alqueniilo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alqueniilo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueniil(eno) o alquiniil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;

15 * y en los que dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, heterociclo-alqueniilo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alqueniilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más Z;

* y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, heterociclo-alqueniilo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alqueniilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

20 - R² está seleccionado de hidrógeno; alquilo; alqueniilo; y alquinilo;

- R⁵ está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; -C(O)R¹¹; alquilo; alqueniilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalqueniilo; arilalqueniilo; arilalqueniilo; heterociclo-alqueniilo; heterociclo-alqueniilo; y heterociclo-alqueniilo;

25 * y en el que dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, heterociclo-alqueniilo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alqueniilo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alqueniil(eno) o alquiniil(eno), estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;

30 * y en el que dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, arilalqueniilo, heterociclo-alqueniilo, heterociclo-alqueniilo o heterociclo-alqueniilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más Z;

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

- n está seleccionado de 1; 0; y 2;

- cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹; N; y NR¹⁰¹; en la que al menos dos de Y¹, Y², Y³, Y⁴ y Y⁵ están seleccionados de CZ¹;

- L está seleccionado independientemente de alquileo C₁₋₆; -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquilenilo C₂₋₆; alquinileno C₂₋₆; 6;
- * y en el que cada uno de dicho alquileo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆ o alquinileno C₂₋₆ incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los heteroátomos que consisten en O, S y N;
- 5
- * y en el que cada uno de dicho alquileo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆ o alquinileno C₂₋₆ puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más Z²;
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquileo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆ o alquinileno C₂₋₆ puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- 10
- B representa una estructura cíclica seleccionada de arilo; cicloalquilo; cicloalqueno; cicloalquino; y heterociclo;
- m está seleccionado de 0; 1; 2; 3; 4 y 5;
- cada R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno; halógeno; alquilo; alqueno; alquino; -OH; -OR²⁰; -SH; -SR²⁰; -S(O)R²¹; -S(O)₂R²¹; -SO₂NR²²R²³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R²⁰; -NHS(O)₂R²⁰; -NHC(O)NR²²R²³; -NR²⁰C(O)R²⁰; -NR¹⁰S(O)₂R²⁰; -NR²⁰C(O)NR²²R²³; -NR²²R²³; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; -C(O)NR²²R²³; y -C(O)R²¹;
- 15
- * y en el que dicho alquilo, alqueno y alquino incluye opcionalmente uno o más heteroátomos, estando dichos heteroátomos seleccionados de los átomos O, S y N;
- * y en el que dicho alquilo, alqueno y alquino puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más Z²;
- 20
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno y alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada Z está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR¹⁰; -SH; -SR¹⁰; -S(O)R¹¹; -S(O)₂R¹¹; -SO₂NR¹²R¹³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R¹⁰; -NHS(O)₂R¹⁰; -NHC(O)NR¹²R¹³; -NR¹⁰C(O)R¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹⁰; -NR¹⁰C(O)NR¹²R¹³; -NR¹²R¹³; -ciano; -COOH; -COOR¹⁰; -C(O)NR¹²R¹³; y -C(O)R¹¹;
- 25
- cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; y Z²;
- cada Z² está seleccionado independientemente de halógeno; -OH; -OR²⁰; -SH; -SR²⁰; -S(O)R²¹; -S(O)₂R²¹; -SO₂NR²²R²³; trifluorometilo; trifluorometoxi; nitro; -NHC(O)R²⁰; -NHS(O)₂R²⁰; -NHC(O)NR²²R²³; -NR²⁰C(O)R²⁰; -NR²⁰S(O)₂R²⁰; -NR²⁰C(O)NR²²R²³; -NR²²R²³; -ciano; -COOH; -COOR²⁰; -C(O)NR²²R²³; y -C(O)R²¹;
- cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalquino; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno y heterociclo-alquino;
- 30
- * y en el que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenoil(eno) o alquinoil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 35
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;
- cada R¹⁰¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰;
- 40
- cada R¹¹ está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alqueno; alquino; arilo; heterociclo; arilalqueno; arilalqueno; arilalquino; heterociclo-alqueno; heterociclo-alqueno y heterociclo-alquino;
- * y en el que dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenoil(eno) o alquinoil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;
- 45
- * y en el que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, arilalqueno, arilalqueno, arilalquino, heterociclo-alqueno, heterociclo-alqueno o heterociclo-alquino puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

- cada R^{12} y R^{13} está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; heterociclo; arilalquileo; arilalquenileo; arilalquinileo; heterociclo-alquileo; heterociclo-alquenileo y heterociclo-alquinileo;

5 * y en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileo, arilalquinileo, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquil(eno), alquenil(eno) o alquinil(eno), dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

10 *y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclo, arilalquileo, arilalquenileo, arilalquinileo, heterociclo-alquileo, heterociclo-alquenileo o heterociclo-alquinileo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

*y en los que R^{12} y R^{13} pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) que puede estar sin sustituir o sustituido;

- cada R^{20} está seleccionado independientemente de alquilo; alquenilo; y alquinilo;

15 * y en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquilo, alquenilo o alquinilo, dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

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

- cada R^{21} está seleccionado independientemente de hidroxilo; alquilo; alquenilo; y alquinilo;

20 * y en el que dicho alquilo, alquenilo o alquinilo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquilo, alquenilo o alquinilo, dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

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

- cada R^{22} y R^{23} está seleccionado independientemente de hidrógeno; alquilo; alquenilo; y alquinilo;

25 * y en los que dicho alquilo, alquenilo o alquinilo incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos en el resto alquilo, alquenilo o alquinilo, dicho heteroátomo seleccionado de O, S y N;

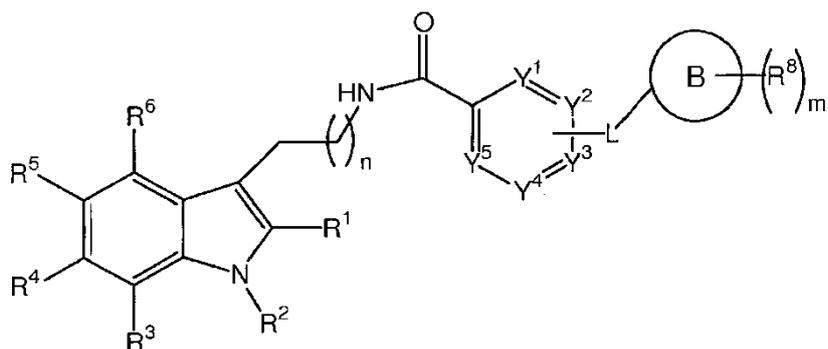
* y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo o alquinilo puede oxidarse para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)₂;

* y en la que R^{22} y R^{23} pueden tomarse conjuntamente con el fin de formar un heterociclo (de 4, 5, 6 o 7 miembros) no aromático que puede estar sin sustituir o sustituido;

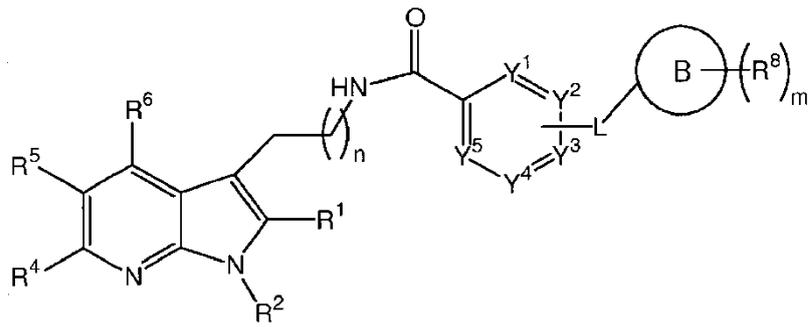
30 o un solvato, hidrato, o sal del mismo;

con la condición de que dicho compuesto no sea 6-amino-5-(2,6-diclorobenciloxi)-N-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)etil)nicotinamida; 6-amino-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,6-diclorobenciloxi)nicotinamida; 5-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-il]amino]-N-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil]pirimidin-2-carboxamida; 4-[[bencil(metil)aminometil]-N-[2-(5-hidroxi-1H-indol-3il)etil]benzamida; 4-[[bencil(metil)aminometil]-N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3il)etil]benzamida; 4-[[2-clorofenil](metil)amino]metil]-N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3il)etil]benzamida; 4-[[2-metoxifenil](metil)amino]metil]-N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3il)etil]benzamida; y 4-[[3-metoxifenil](metil)amino]metil]-N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3il)etil]benzamida.

2. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural (A2) o (A3)



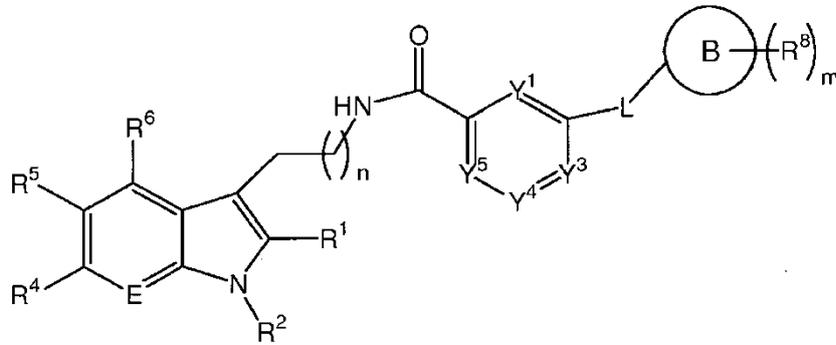
(A2)



(A3)

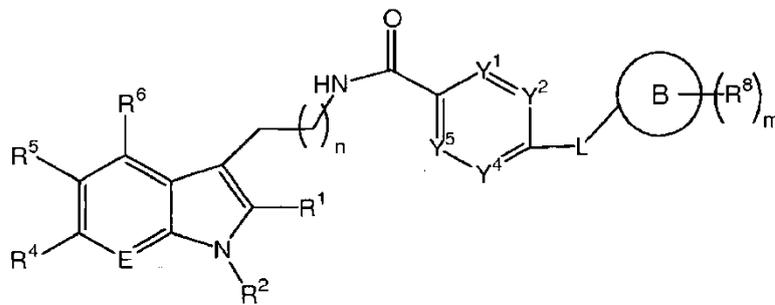
en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , L, B, m y n tienen el mismo significado como se define en la reivindicación 1.

3. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural (B1), (B2) o (B3),

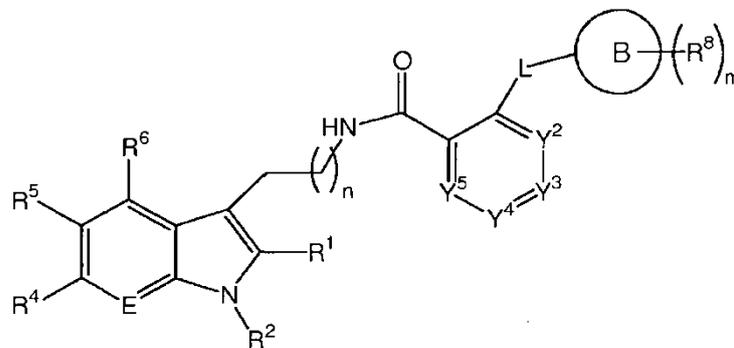


(B1)

5



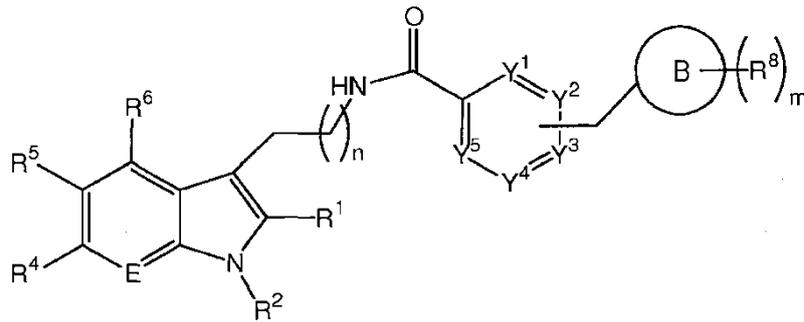
(B2)



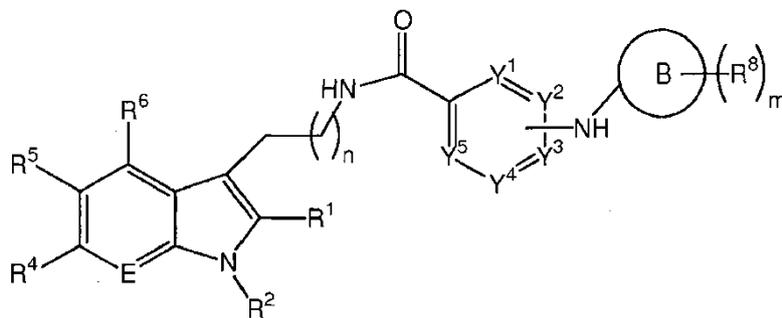
(B3)

en las que E, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , L, B, m y n tienen el mismo significado como se define en la reivindicación 1.

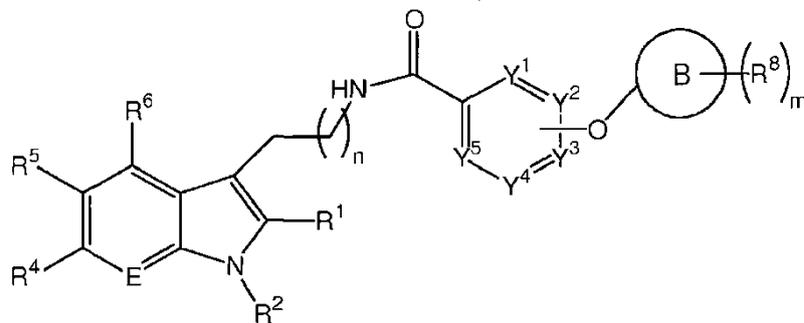
4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene la fórmula estructural (D1), (D2), (D3) o (D4),



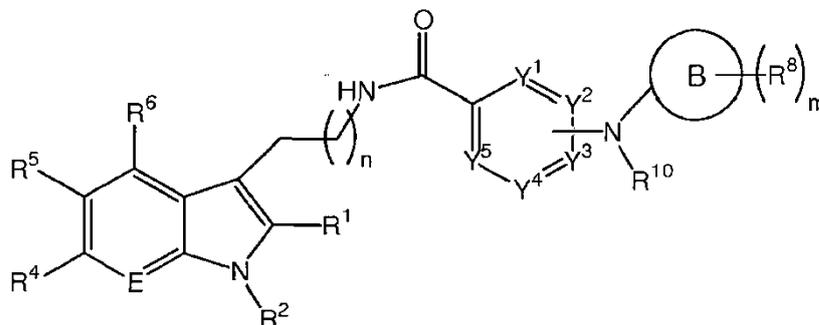
(D1)



(D2)



(D3)



(D4)

en las que E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, B, m y n tienen el mismo significado como se define en la reivindicación 1.

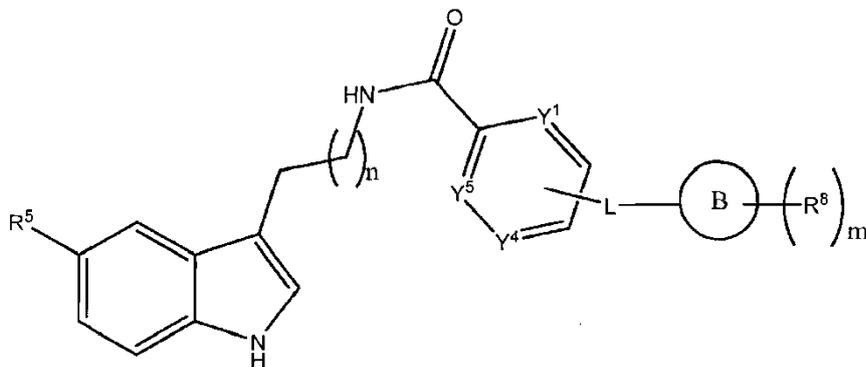
5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que B es arilo y R⁸ está seleccionado de hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, trifluorometilo; trifluorometoxi.

10

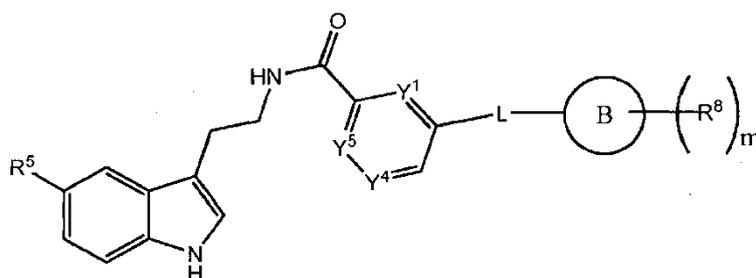
6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que L es alquileo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno; alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que cada uno de R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ es hidrógeno.

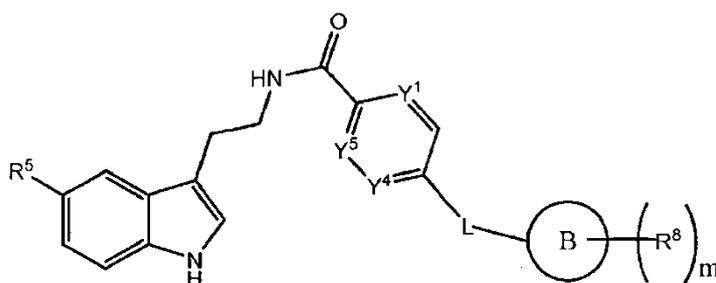
8. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural (I1), (I2), o (I3)



(I1)



(I2)



(I3)

10 en las que

n está seleccionado de 1; 0; y 2

- R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; ciano;

- C(O)R¹¹; alquilo C₁₋₆; arilo C₆₋₁₀; y heterociclo;

- cada uno de Y¹ y Y⁵ está seleccionado independientemente de CZ¹ y N;

15 - cada Y⁴ es CZ¹;

- cada Z¹ está seleccionado independientemente de hidrógeno y halógeno;

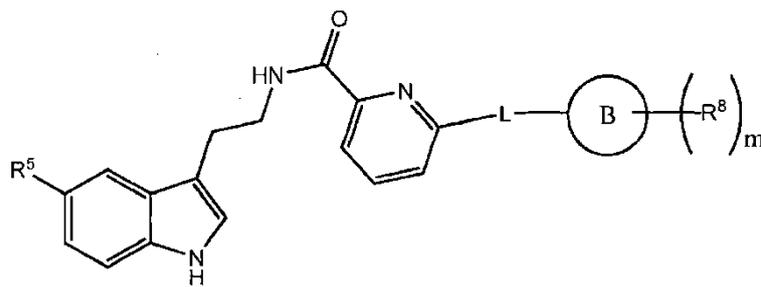
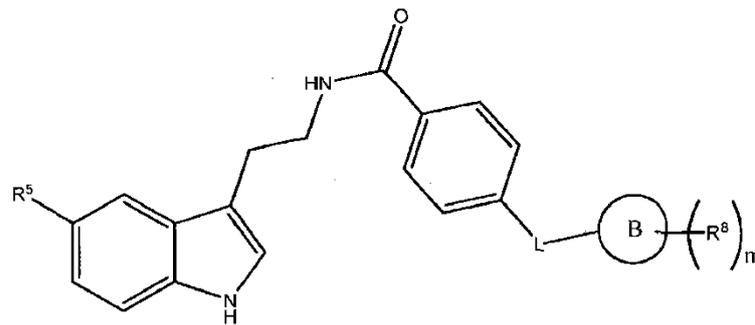
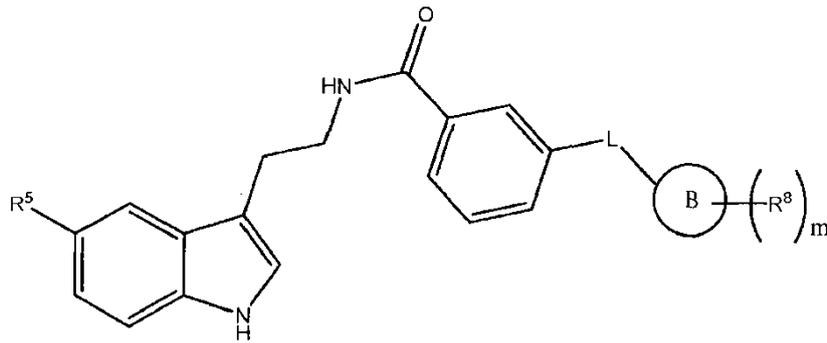
- L está seleccionado independientemente de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquileo C₁₋₆; -CH₂-NH-; y

- CH₂-NH-CH₂-;

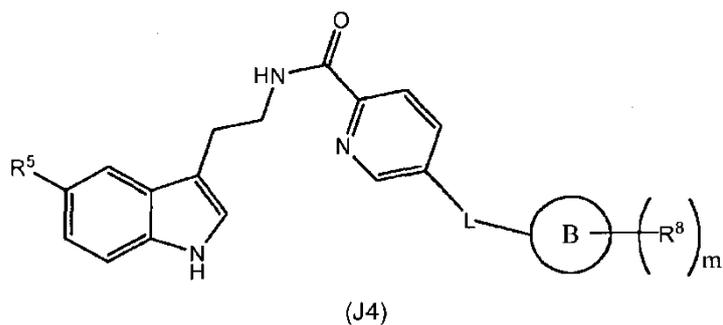
- B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₀; y heterociclo;
 - m está seleccionado de 0; 1; y 2;
 - cada R⁸ está seleccionado independientemente de halógeno; alquilo C₁₋₆; -OH; alcoxi C₁₋₆; trifluorometilo; trifluorometoxi; y ciano;
- 5
- cada R¹⁰ es alquilo C₁₋₆;
 - cada R¹¹ es alquilo C₁₋₆;

e isómeros, solvatos, hidratos o sales del mismo.

9. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural (J1), (J2), (J3), o (J4)



10



en las que

- R⁵ está seleccionado de halógeno; -OH; -OR¹⁰; trifluorometilo; trifluorometoxi; ciano; -C(O)R¹¹; alquilo C₁₋₆; arilo C₆₋₁₀; y heterociclo;
- 5 - L está seleccionado independientemente de -O-; -NH-; -NR¹⁰-; alquilenos C₁₋₆; -CH₂-NH-; y -CH₂-NH-CH₂-;
- B representa una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₀; y heterociclo;
- m está seleccionado de 0; 1; y 2;
- 10 - cada R⁸ está seleccionado independientemente de halógeno; alquilo C₁₋₆; -OH; alcoxi C₁₋₆; trifluorometilo; trifluorometoxi; y ciano;
- cada R¹⁰ es alquilo C₁₋₆;
- cada R¹¹ es alquilo C₁₋₆;

e isómeros, solvatos, hidratos o sales del mismo.

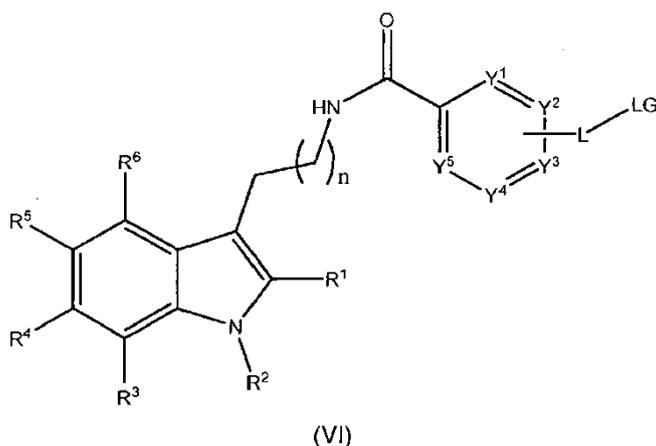
10. Una composición farmacéutica que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso como un medicamento.

12. Un compuesto o una composición farmacéutica según la reivindicación 11, o 6-amino-5-(2,6-diclorobenciloxi)-N-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)etil)nicotinamida; o 6-amino-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,6-diclorobenciloxi)nicotinamida, o 5-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-il]amino]-N-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil]pirimidina-2-carboxamida; en el que el medicamento es para la prevención o el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

13. El compuesto o composición farmacéutica según la reivindicación 12, en el que el trastorno neurodegenerativo está seleccionado de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal, parkinsonismo (asociado al cromosoma 17, FTDP-17), enfermedad de Parkinson, enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal y atrofia multisistémica.

14. Un compuesto de fórmula (VI) o un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo,



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , L , y n , son cada uno como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9; y

LG es un grupo saliente seleccionado de un átomo de halógeno o un sulfonato;

5 o un solvato, hidrato o sal del mismo.

15. Un método para la preparación de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, e isómeros, solvatos, hidratos o sales de los mismos, que comprende las siguientes etapas:

10 - hacer reaccionar una (1H-indol-3-il)metanamina, 2-(1H-indol-3-il)etanamina o 3-(1H-indol-3-il)propan-1-amina sustituida o sin sustituir con un derivado de anillo de seis miembros correctamente sustituido que lleva una función de haluro de ácido en un disolvente aprótico polar en presencia de una base fuerte a una temperatura entre $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $100\text{ }^{\circ}\text{C}$;

15 - hacer reaccionar una (1H-indol-3-il)metanamina, 2-(1H-indol-3-il)etanamina o 3-(1H-indol-3-il)propan-1-amina sustituida o sin sustituir con un derivado de anillo de seis miembros correctamente sustituido que lleva una función de ácido carboxílico en un disolvente aprótico polar en presencia de un agente de acoplamiento de formación de enlace peptídico a una temperatura entre $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $50\text{ }^{\circ}\text{C}$; y

- opcionalmente hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa previa en el que el anillo de seis miembros lleva un radical $-\text{CH}_2\text{LG}$, en el que LG es un grupo saliente, con nucleófilos adecuados (por ejemplo, aminas, alcoholes) y en presencia de una base fuerte o con derivados tales como ácido borónico, estannano o derivados de organocinc en presencia de un catalizador de paladio o cobre.

20 16. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o 6-amino-5-(2,6-diclorobenciloxi)-N-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)etil)nicotinamida; o 6-amino-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-5-(2,6-diclorobenciloxi)nicotinamida; o 5-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-il]amino]-N-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil]pirimidina-2-carboxamida; para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

25 17. Uso de un compuesto según la reivindicación 16, en el que el trastorno neurodegenerativo está seleccionado de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal, parkinsonismo (asociado al cromosoma 17, FTDP-17), enfermedad de Parkinson, enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal y atrofia multisistémica.