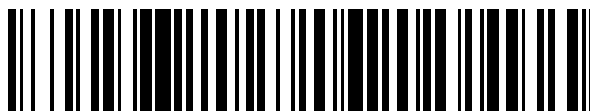


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 182**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/404** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**C07D 401/06** (2006.01)

**C07D 403/06** (2006.01)

**C07D 405/06** (2006.01)

**C07D 409/06** (2006.01)

**C07D 209/18** (2006.01)

**C07D 209/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.06.2010 PCT/IB2010/052866**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2010 WO10150211**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2010 E 10730561 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2445497**

54 Título: **Uso de derivados de índoles para el tratamiento de cáncer**

30 Prioridad:

**23.06.2009 EP 09163523**

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

**08.11.2017**

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (50.0%)**

**3 rue Michel-Ange**

**75794 Paris Cedex 16, FR y**

**COMMISSARIAT À L'ÉNERGIE ATOMIQUE ET  
AUX ÉNERGIES ALTERNATIVES (50.0%)**

72 Inventor/es:

**GUILLOU, CATHERINE;**

**KOZIELSKI, FRANK;**

**LABRIERE, CHRISTOPHE;**

**GUERITTE, FRANÇOISE;**

**TCHERNIUK, SERGEY;**

**SKOUFIAS, DIMITRIOS;**

**THAL, CLAUDE y**

**HUSSON, HENRI-PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 641 182 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

Uso de derivados de indoles para el tratamiento de cáncer

La presente invención se refiere a derivados de indoles de fórmula I según las reivindicaciones y a su aplicación en terapéutica, y en particular para tratar el cáncer.

5 La división celular es un proceso sumamente dinámico, que depende de la interacción apropiada de los microtúbulos del huso mitótico (MTs) con los cromosomas durante la mitosis. Debido a la naturaleza dinámica de la mitosis, las proteínas implicadas en el proceso son dianas principales para el desarrollo de inhibidores que puedan usarse como agentes antimitóticos con un valor quimioterapéutico potencial.

10 Actualmente, los fármacos anticáncer usados en quimioterapia para el cáncer son agentes antimitóticos, tales como taxanos (Paclitaxel, Docetaxel) que tienen como objetivo la tubulina, el componente básico para la polimerización de los microtúbulos mitóticos.

También, Fortuna et al. y Jie et al. han reportado una actividad antitumoral para trans 1-indolil-2-(1-metilpiridinio y quinolinio-2-il)etileno (Arkivoc, 2009, vol. 8, 222-229) y derivados de 3-[(fenilo sustituido)vinil]indol (Acta Pharmaceutica Sinica, 1999, 34(12), 908-912), respectivamente.

15 Otros fármacos anticáncer son alcaloides de la vinca, tales como vinorelbina o vinblastina, agentes de alquilación, tales como cis-platino, agentes de intercalación de ADN, tales como doxorubicina, inhibidores de la Topoisomerasa I o II, tales como camptotecina y etopósido respectivamente, y antimetabolitos de ARN/ADN, tales como 5-fluorouracilo.

20 Sin embargo, se observa que tales agentes presentan efectos secundarios, notablemente un fenómeno de resistencia y el desarrollo de neuropatías periféricas. El desarrollo de nuevos compuestos con menos o sin efectos secundarios presenta un considerable interés y mejora sobre los fármacos existentes.

Además de inhibidores dirigidos al ensamblaje/dinámica de los MT e inhibidores que tienen como objetivo cinasas mitóticas, ha emergido una nueva clase de dianas, la de proteínas motoras basadas en cinesinas.

25 Las cinesinas son proteínas que usan la energía libre de la hidrólisis del ATP para impulsar el movimiento intracelular e influir en la organización del citoesqueleto (R. D. Vale y R. J. Fletterick, Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 13, 745-777 (1997)). Se conocen más que 90 miembros de esta familia. En particular, un cribado de ARNi reciente en células humanas ha identificado al menos 12 miembros diferentes de tal superfamilia de cinesinas que están implicadas activamente en la división celular.

30 Varios miembros de la superfamilia de las cinesinas juegan por tanto papeles clave en la mitosis, y algunos de ellos, tales como MKLP-2, son esenciales para la citocinesis y más particularmente para la implementación del surco de escisión y formación de la zona media del huso. La citocinesis marca la etapa final de la mitosis y el ciclo celular, conduciendo a la producción de dos células hijas dotadas de un juego completo de cromosomas y orgánulos citoplasmáticos.

35 Se piensa que muchas etapas de la citocinesis, desde el surco de escisión y la formación de la zona media del huso hasta el transporte de proteínas al plano de división celular, así como la ingresión del surco, son dependientes de la función de diferentes miembros de la superfamilia de las cinesinas, que incluyen Proteína Similar a Cinesina Mitótica-1 (MKLP-1) y -2 (MKLP-2), Fosfoproteína de Fase M-1 (MPP1), KIF4A humana (y su homólogo muy cercano con 99% de identidad Kif4B, ambos de la familia cinesinas-4) y KIF14. Otra proteína es Eg5, que impulsaría el movimiento de los microtúbulos in vitro.

40 Ya se han reportado inhibidores de cinesina (R. Sakowicz et al., Science 280, 292-295 (1998)), o descrito, notablemente en la patente de EE.UU. 6.489.134 y la patente de EE.UU. 6.890.933, pero tales inhibidores parecen no ser selectivos para diferentes cinesinas. Sin embargo, no muestran una eficacia potencial contra MKLP-2.

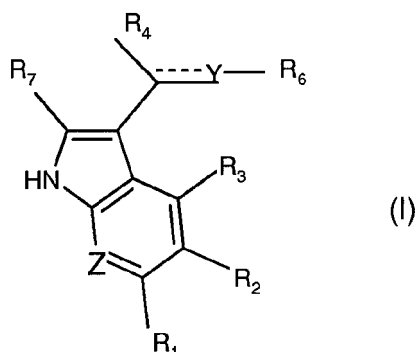
45 Se ha mostrado que la MKLP-2, llamada también RabK6, RB6K, Rab6KIFL, Rabcinesina6 y KIF20A, es esencial para la ingresión del surco de escisión y citocinesis normales. La sobreexpresión de MKLP-2 expresada exógenamente conduce a defectos de la división celular y muerte celular posterior. El agotamiento de MKLP-2 por siARN conduce a células binucleadas. Por consiguiente, puede constituir por tanto una nueva diana para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas contra cánceres o enfermedades relacionadas con un crecimiento de células incontrolado y/o anormal.

50 Por tanto hay actualmente una falta de inhibidores que sean competentes para este miembro específico de la familia de las cinesinas a fin de ser usados como agente antimitótico selectivo y por tanto como compuesto anticáncer y antitumorigénico, y que además no tenga efectos secundarios.

Los inventores han demostrado en la presente memoria que algunos derivados de indol son inhibidores eficaces para MKLP-2. Como se muestra en lo sucesivo, suprimen la actividad ATPasa basal de MKLP-2 de una manera específica. Por consiguiente, tales compuestos pueden servir como compuestos iniciales de una nueva generación

de inhibidores de la citocinesis.

La presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I):



para la fabricación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento del cáncer.

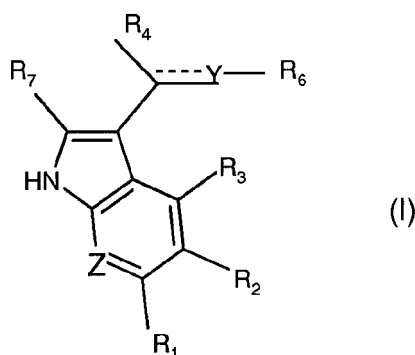
- 5 Más particularmente, la presente invención se refiere al tema definido en las reivindicaciones 1-17. Las realizaciones que no son cubiertas por el alcance de las reivindicaciones no son parte de la presente invención reivindicada, y se proporcionan para información solamente.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) ya se conocen, a saber, diversos compuestos de fórmula (I) ya se han descrito en Dieng C. et al., P.J. Heterocycl. Chem. (1975) 12, 455-460, Efremova T. et al., Khim. Geterotsikl. Soedin (1974), 1382-7, Chevotot L. et al., Bull. Soc. Chim. Fr. (1976), 1222-6, Mallory F. B. et al., Org. react. (Hoboken, NJ, U.S.) (1984), 30, o están disponibles en el mercado en Ambinter, Aurora Fine Chemicals LLC, Interchim o Maybridge Ryan Scientific, Inc.

Sin embargo, para el conocimiento de los inventores, estos compuestos nunca se han propuesto como inhibidores de la cinesina, en particular de MKLP-2.

- 15 Inesperadamente, los inventores identificaron que los compuestos según la fórmula (I) poseen una poderosa actividad antimitótica e inhiben específicamente la cinesina MKLP-2 sin efectos secundarios. Tales compuestos tienen un poder anticáncer eficaz, con, al mismo tiempo, baja toxicidad.

Por consiguiente, la presente descripción describe el uso de un compuesto de fórmula (I):



20 en donde:

- la línea discontinua --- representa un enlace saturado o uno insaturado;
- Z representa una unidad CH o un átomo de nitrógeno;
- Y representa una unidad C(R<sub>5</sub>)<sub>x</sub> o un átomo de nitrógeno, con lo que cuando Y representa un átomo de nitrógeno, entonces la línea discontinua representa un enlace insaturado;
- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), un nitrilo, una carboxamida o Ar, siendo x 1 o 2;
- R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o un Ar;
- R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo nitrilo, un etino, un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o una carboxamida;

a condición de que:

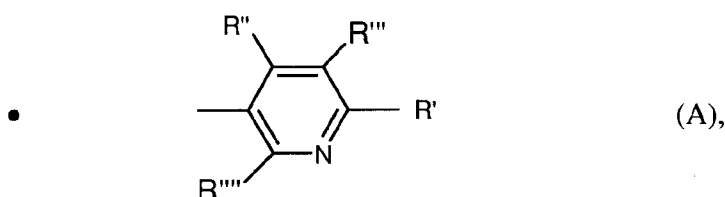
- o cuando  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno y Y representa una unidad  $C(R_5)$ , entonces  $R_5$  representa un grupo nitrilo o un átomo de hidrógeno y  $R_6$  representa un grupo Ar, y
- o cuando  $R_4$  es diferente de un átomo de hidrógeno y Y representa una unidad  $C(R_5)$ , entonces uno de  $R_5$  y  $R_6$ , diferente el uno del otro, es un grupo Ar;

5 -  $R_7$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo( $C_1-C_5$ );

-  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , independientemente los unos de los otros, representan un átomo de hidrógeno, un halógeno, un hidroxilo, una amina o un radical alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), fenilo, benciloxi, acetato, metilcarbamato, alcoxi( $C_1-C_{10}$ )acetato, estando dicho radical opcionalmente sustituido por al menos un halógeno o un grupo alcoxi( $C_1-C_{10}$ );

10 -  $R_2$  y  $R_3$  pueden formar con el ciclo de fenilo un heterociclo condensado, como por ejemplo un benzoxazol, opcionalmente sustituido por un grupo alquilo( $C_1-C_5$ );

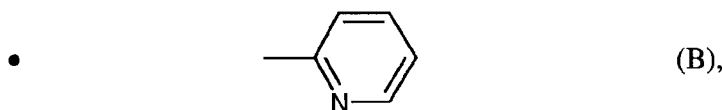
- Ar representa un radical aromático seleccionado entre:



representando  $R'$  un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo ciano, un alquilo( $C_1-C_5$ ) o un alcoxi( $C_1-C_{10}$ ),

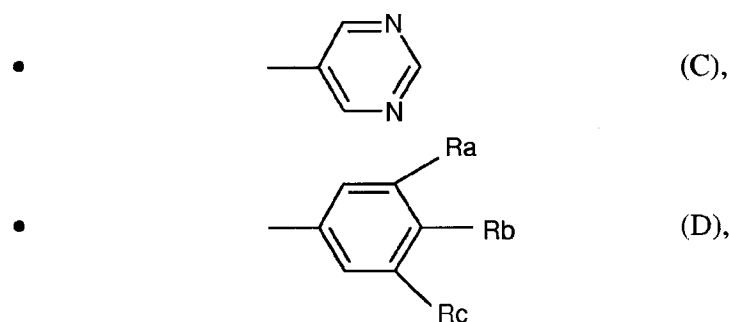
15  $R''$  y  $R''''$ , independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un halógeno o un grupo alquilo( $C_1-C_5$ ), y

$R'''$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi( $C_1-C_{10}$ );



a condición de que cuando Ar es (B), Y representa una unidad  $C(R_5)_x$ , Z representa una unidad CH,  $R_4$  representa un grupo nitrilo y  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_7$  representan un átomo de hidrógeno y:

- 20
- o si la línea discontinua es un enlace insaturado, entonces  $R_2$  es diferente de un grupo benciloxi, o
  - o si la línea discontinua es un enlace saturado, entonces  $R_2$  es diferente de un átomo de hidrógeno;



con:

25 -  $R_a$  y  $R_c$ , independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo nitro, una amina, una amida o un alcoxi( $C_1-C_5$ );

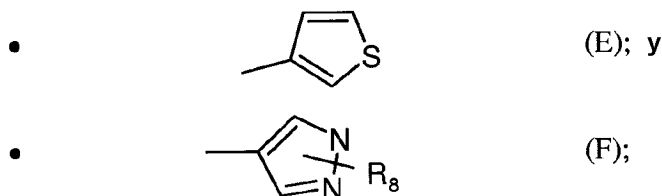
-  $R_b$  representa un átomo de hidrógeno, un halógeno o un grupo hidroxilo;

-  $R_b$  y  $R_c$  pueden formar con el ciclo aromático un ciclo saturado condensado en  $C_5$ , si fuera necesario interrumpido por uno o varios heteroátomos;

a condición de que:

- cuando Ar es (D) representando Ra y Rc un grupo metoxi (-OCH<sub>3</sub>), Y representa una unidad C(R<sub>5</sub>)<sub>1</sub>, Z representa una unidad CH y R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> representan un átomo de hidrógeno, R<sub>4</sub> representa un grupo nitrilo y Rb representa un grupo hidroxilo, entonces R<sub>2</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno; y

5 - cuando Ar es (D) representando Ra, Rb, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> un átomo de hidrógeno, Y representa una unidad C(R<sub>5</sub>)<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> representa un grupo nitrilo y Z representa una unidad CH, entonces Rc es diferente de un grupo metoxi (-OCH<sub>3</sub>);



representando R<sub>8</sub> un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

10 para la fabricación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento del cáncer.

Los derivados de fórmula (I) pueden usarse para tratamiento o prevención.

15 Como se emplea en la presente memoria, el término "cáncer" o "crecimiento canceroso" significa el crecimiento anormal, incontrolado, de células, e incluye dentro de su alcance todas las enfermedades bien conocidas que son causadas por el crecimiento incontrolado y anormal de células. Ejemplos no limitantes de cánceres comunes incluyen cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer pancreático, y cáncer gástrico, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer endometrial, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, melanoma, mieloma múltiple, leucemia (p.ej., leucemias mieloide, linfocítica, mielocítica y linfoblástica), linfoma no de Hodgkin, cáncer de próstata, cáncer rectal y melanomas malignos.

20 En aún otras realizaciones, un compuesto según la invención es activo también contra tumores sólidos y también mata y/o inhibe el crecimiento de células resistentes a multifármacos (células MDR).

Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o más átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por tanto en la forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, como sus mezclas, incluyendo las formas racémicas, forman parte de la invención.

25 Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender un sitio de insaturación, y por tanto pueden estar en su forma tautomérica. La presente invención también se extiende a los compuestos de fórmula (I) en su forma tautomérica.

Los compuestos de fórmula (I) pueden proporcionarse en la forma de una base libre o en la forma de sales de adición con ácidos, que también forman parte de la invención.

30 Estas sales pueden prepararse con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales con otros ácidos, útiles por ejemplo para la purificación o para el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), también forman parte de la invención.

También puede ser una sal con el átomo de nitrógeno del grupo piridina como Ar para R<sub>6</sub>, como ilustra el compuesto yoduro de (Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-1-metilpiridinio.

35 Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en la forma de un hidrato o de un solvato, es decir, en la forma de asociaciones o combinaciones con una o más moléculas de agua o disolvente. Tales hidratos y solvatos también forman parte de la invención.

Según la presente invención, los términos a continuación tienen los siguientes significados:

40 Los términos mencionados en la presente memoria con prefijos tales como por ejemplo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> también pueden usarse con números más bajos de átomos de carbono tales como C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>. Si por ejemplo se usa el término C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, significa que la cadena hidrocarbonada correspondiente puede comprender de 1 a 5 átomos de carbono. Si por ejemplo se usa el término C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, significa que la cadena hidrocarbonada o ciclo correspondientes pueden comprender de 3 a 8 átomos de carbono.

El término "átomo de halógeno" corresponde a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El flúor y el cloro son átomos de halógeno preferidos en el marco de la presente invención.

El término “alquilo”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo alifático saturado, lineal o ramificado. Pueden citarse los siguientes ejemplos: metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo (llamado también *i*-Bu), 2-butilo (llamado también *s*-Bu), 2-metil-2-propilo (llamado también *t*-Bu), 1-pentilo (llamado también *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, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo, *n*-undecilo, *n*-dodecilo, *n*-tridecilo, *n*-tetradecilo, *n*-pentadecilo, *n*-hexadecilo, *n*-heptadecilo, *n*-octadecilo. Los alquilos preferidos según la invención son metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo (llamado también *i*-Bu), 2-butilo (llamado también *s*-Bu), 2-metil-2-propilo (llamado también *t*-Bu), 1-pentilo (llamado también *n*-pentilo), 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, y 2-metil-1-butilo.

El término “alcoxi” corresponde a un grupo -O-alquilo, en donde el grupo alquilo es como se definió anteriormente. pueden citarse los siguientes ejemplos: metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi.

El término “arilo”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo aromático mono- o poli-cíclico. Un ejemplo de grupo monocíclico puede ser fenilo.

El término “heteroarilo”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo aromático mono- o poli-cíclico que comprende entre 5 y 14 átomos de carbono y que comprende al menos un heteroátomo tal como átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de tal grupo heteroarilo mono- y poli-cíclico pueden ser: piridilo, dihidropiridilo, tiazolilo, tiofenilo, furanilo, azocinilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxantínulo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínulo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purínulo, 4H-quinolizínulo, ftalazínulo, naftiridínulo, quinoxalínulo, quinazolínulo, cinnolínulo, pteridínulo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo,  $\beta$ -carbolínulo, fenantridínulo, acridínulo, pirimidínulo, fenantrolínulo, fenazínulo, fenotiazínulo, furazanilo, fenoxazínulo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidínulo, imidazolínulo, pirazolidínulo, pirazolínulo, indolínulo, isoindolínulo, oxazolidínulo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolínulo, benzotienilo, benzotiazolilo, isatínulo, piridilo, dihidropiridilo, pirimidínulo, pirazinilo, s-triazínulo, oxazolilo, tiofuranilo.

Los anillos definidos anteriormente pueden estar unidos mediante un átomo de carbono o un heteroátomo, si alguno.

A modo de ejemplo, cuando están unidos mediante un átomo de 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, tetrahydrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahydropirrol, 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 o 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una isoquinolina. Aún más típicamente, heterociclos unidos por 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.

A modo de ejemplo, cuando están unidos mediante un heteroátomo tal como nitrógeno, los anillos heterocíclicos unidos por nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolina, 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  $\beta$ -carbolina. Aún más típicamente, los heterociclos unidos por nitrógeno incluyen 1-aziridinilo, 1-azetidínulo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

Independientemente de las indicaciones de enlace, si un sustituyente es polivalente (en base a su posición en la estructura referida), entonces se pretenden cualquiera y todas las posibles orientaciones del sustituyente.

Entre los compuestos de fórmula (I) definidos anteriormente, los compuestos para los que se prefiere el uso pueden darse en detalles como sigue.

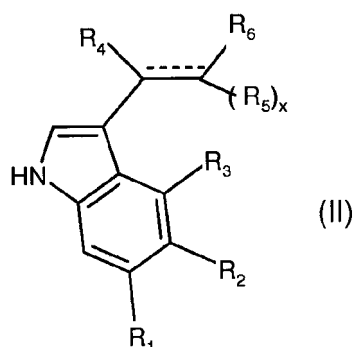
Según la invención, Y representa una unidad  $C(R_5)_x$ .

Según la invención, Z representa una unidad CH.

Según la invención, cuando Y representa una unidad  $C(R_5)_x$ , entonces  $R_4$  es diferente de  $R_5$ .

Según una realización preferida de la invención, cuando  $R_6$  es un grupo Ar representado por un ciclo aromático en  $C_5$  tal como se menciona anteriormente, dicho ciclo aromático en  $C_5$  se elige ventajosamente de un grupo tiofeno o pirazol, opcionalmente sustituido por al menos un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_5$ ), y en particular por un grupo metilo.

Más particularmente, un compuesto de fórmula (I) puede representarse por un compuesto de fórmula (II):

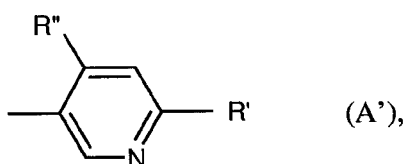


en donde:

- R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitrilo;
- R<sub>5</sub>, diferente de R<sub>4</sub>, representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), un nitrilo o un Ar, siendo x 1 o 2;
- R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o un grupo Ar;

a condición de que:

- o cuando R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, entonces R<sub>5</sub> representa un grupo nitrilo y R<sub>6</sub> representa un grupo Ar, y
- o cuando R<sub>4</sub> representa un grupo nitrilo, entonces uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, diferentes el uno del otro, es un grupo Ar;
- la línea discontinua --- representa un enlace saturado o uno insaturado;
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, independientemente los unos de los otros, representan un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo hidroxilo, un alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), un benciloxi, un acetato o un alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acetato;
- Ar representa un radical aromático tal como un grupo arilo o heteroarilo seleccionado más particularmente entre:

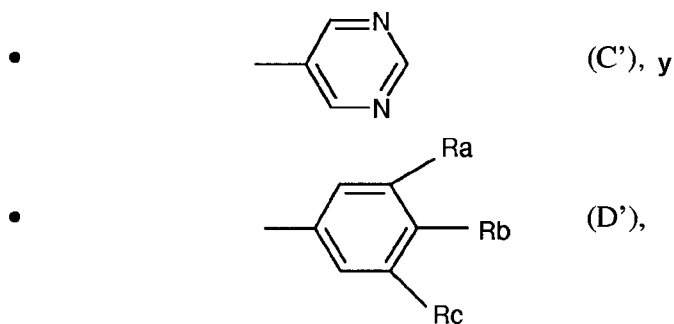


en donde R' representa un átomo de hidrógeno o un halógeno, y R'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>); y



a condición de que, cuando Ar es (B') y R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> representan un átomo de hidrógeno:

- o si la línea discontinua es un enlace insaturado, entonces R<sub>2</sub> es diferente de un grupo benciloxi, o
- o si la línea discontinua es un enlace saturado, entonces R<sub>2</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno;



con:

- Ra y Rc, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un halógeno, un nitrilo, una amida o un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>);

5 - Rb representa un átomo de hidrógeno, un halógeno o un grupo hidroxilo;

- Rb y Rc pueden formar con el ciclo aromático un ciclo saturado condensado en C<sub>5</sub>, si fuera necesario interrumpido por uno o varios heteroátomos;

a condición de que:

10 - cuando Ar es (D') representando Ra y Rc un grupo metoxi (-OCH<sub>3</sub>), x es 1 y R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> representan un átomo de hidrógeno y Rb representa un grupo hidroxilo, entonces R<sub>2</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno; y

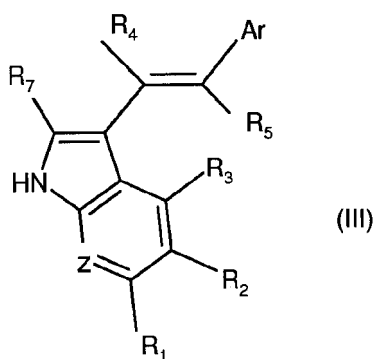
- cuando Ra, Rb, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> representan un átomo de hidrógeno y x es 1, entonces Rc es diferente de un grupo metoxi (-OCH<sub>3</sub>);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

para la fabricación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento del cáncer.

15 Según una realización particular de la invención, cuando la línea discontinua es un enlace saturado, Ar difiere preferiblemente de (B').

Según otra realización, un compuesto de fórmula (I) puede representarse por un compuesto de fórmula (III):



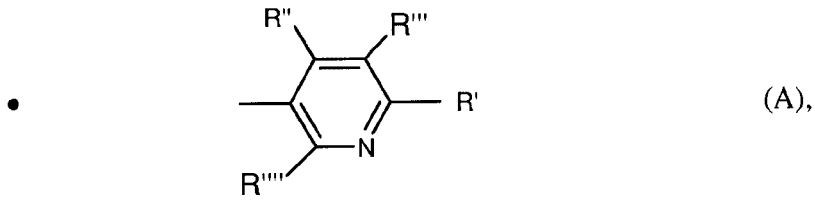
en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, Z y Ar son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

20 Entre los compuestos de fórmula (I) o (III), los compuestos para los que el uso terapéutico es particularmente interesante se caracterizan por que R<sub>4</sub> representa un grupo nitrilo o un grupo carboxamida y R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> representan un átomo de hidrógeno.

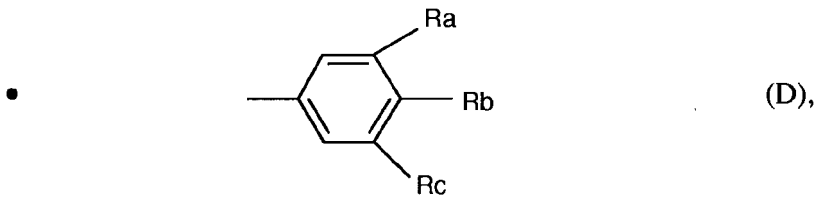
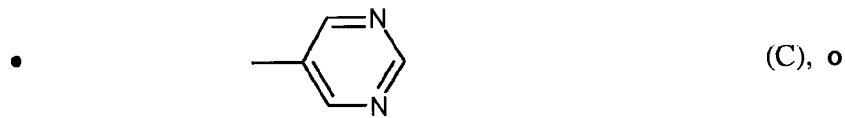
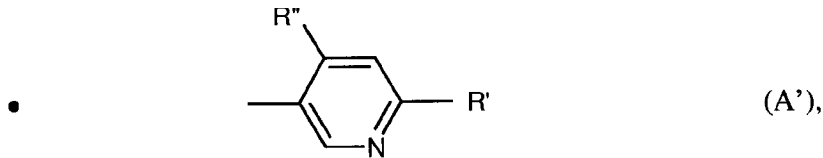
En particular, se caracterizan por que R<sub>4</sub> representa un grupo nitrilo y R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> representan un átomo de hidrógeno.

25 Entre los compuestos de fórmula (I) o (III), una realización preferida de la presente invención abarca un grupo de compuestos de fórmula (I) o (III) en donde Ar representa:



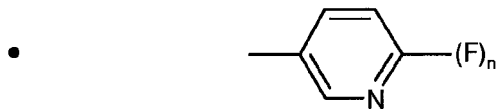


como en particular (A'):



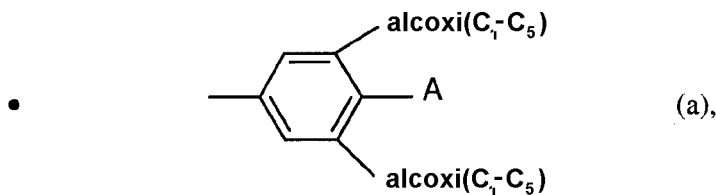
5 en donde R', R'', R''', R''', Ra, Rb y Rc son como se definieron anteriormente.

En otra realización preferida, un grupo de compuestos de fórmula (I), (II) o (III) se define tal como Ar representa:

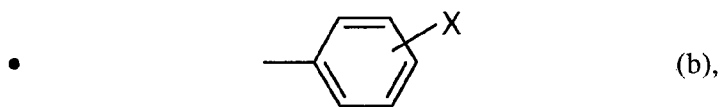


en donde n representa 0 o 1, y en particular representa 0.

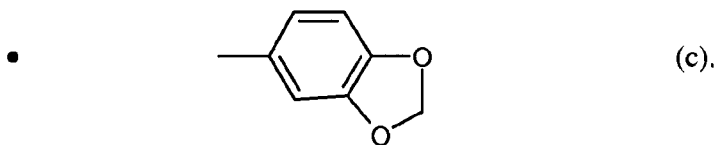
10 En aún otra realización preferida, un grupo de compuestos de fórmula (I), (II) o (III) se define tal como Ar representa:



en donde A representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;



15 en donde X representa un halógeno seleccionado entre flúor y cloro en meta o en para o un grupo nitrilo en meta;



Entre los compuestos de fórmula (I), (II) o (III), una realización preferida abarca un grupo de compuestos de fórmula (I), (II) o (III) en donde:

-R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan un átomo de hidrógeno; o

- 5 - R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> representan un átomo de hidrógeno y R<sub>2</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno, o  
 - R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan un átomo de hidrógeno y R<sub>3</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno, o  
 - R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan un átomo de hidrógeno y R<sub>1</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno, o  
 - R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son diferentes de un átomo de hidrógeno, o  
 - R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno y R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son diferentes de un átomo de hidrógeno, o  
 10 - R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son diferentes de un átomo de hidrógeno.

Entre los compuestos según la presente invención, puede citarse la siguiente lista de compuestos:

- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;  
 - (Z)-2-(5-etoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;  
 - (Z)-2-(5-isopropoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;  
 15 - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;  
 - (Z)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;  
 - (Z)-2-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;  
 - (Z)-3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;  
 - (Z)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;  
 20 - (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-pirimidin-5-il-acrilonitrilo;  
 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-pirimidin-5-il-acrilonitrilo;  
 - (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-acetato;  
 - (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-2-metoxiacetato;  
 - (Z)-2-(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;  
 25 - (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;  
 - (Z)-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;  
 - (Z)-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;  
 - (Z)-3-(4-cloro-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;  
 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-propionitrilo;  
 30 - (Z)-3-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;  
 - (Z)-3-(1H-indol-3-il)-2-piridin-3-il-acrilonitrilo;  
 - (Z)-3-(4-fluoro-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;  
 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-2-il-acrilonitrilo;  
 - (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;

- (Z)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-fenil-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-propionitrilo;
- (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- 5 - (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-2-il-acrilonitrilo;
- (E)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzonitrilo;
- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 10 - (Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzamida;
- yoduro de (Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-1-metilpiridinio;
- (Z)-2-(2-propil-6H-oxazolo[4,5-e]indol-8-il)-3-(piridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(piridin-3-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 15 - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(piridin-3-il)-2-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il)-3-(piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-amino-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-ilcarbamato de metilo;
- 20 - (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitro-fenil)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(3-nitro-fenil)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(3-amino-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(3-amino-fenil)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(5-metoxi-piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 25 - (Z)-3-(4-cloro-piridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(6-cloropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-tiofen-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-acrilonitrilo;
- 30 - (Z)-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(6-metilpiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-5-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-picolinonitrilo;
- (Z)-3-[2-ciano-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzonitrilo;
- (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilamida;
- 35 - (E)-3-(2-piridin-3-il-vinil)-1H-indol;
- (E)-5-metoxi-3-(1-(piridin-3-il)but-1-en-3-in-2-il)-1H-indol;
- 5-metoxi-3-(1-(piridin-3-il)prop-1-en-2-il)-1H-indol;

- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(piridin-3-il)-but-2-enonitrilo;
  - (Z)-(1H-indol-3-il)-(piridin-3-ilimino)-acetonitrilo;
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.

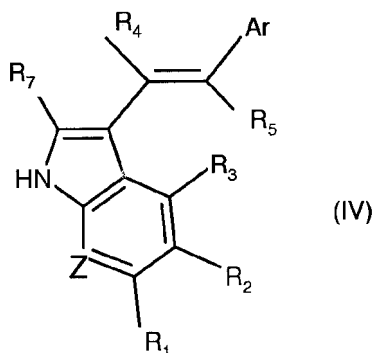
Más preferiblemente, puede citarse la siguiente lista de compuestos:

- 5 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-etoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-isopropoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- 10 - (Z)-2-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-pirimidin-5-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-pirimidin-5-il-acrilonitrilo;
- 15 - (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-acetato;
- (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-i-2l-metoxiacetato;
  - (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzonitrilo;
- 20 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(piridin-3-il)-2-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-carbamato de metilo;
  - (Z)-3-(4-cloro-piridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(6-metilpiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 25 - (Z)-3-[2-ciano-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzonitrilo;
- 5-metoxi-3-(1-(piridin-3-il)prop-1-en-2-il)-1H-indol;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(piridin-3-il)-but-2-enonitrilo;
  - (Z)-(1H-indol-3-il)-(piridin-3-ilimino)-acetonitrilo;
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 Más preferiblemente, puede citarse la siguiente lista de compuestos:
- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-etoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-isopropoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- 35 - (Z)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;

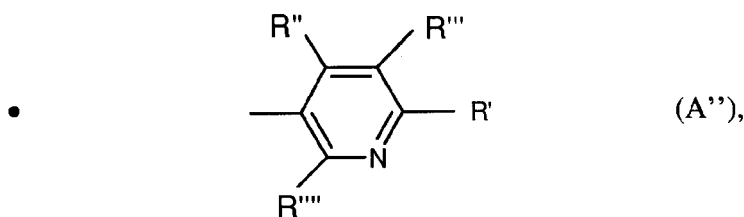
- (Z)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-pirimidin-5-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-pirimidin-5-il-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-acetato;
- 5 - (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-2-metoxiacetato;
- (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzonitrilo;
- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- 10 - (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-ilcarbamato de metilo;
- 5-metoxi-3-(1-(piridin-3-il)prop-1-en-2-il)-1H-indol;
- (Z)-(1H-indol-3-il)-(piridin-3-ilimino)-acetonitrilo;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La descripción describe además compuestos de fórmula general (IV):



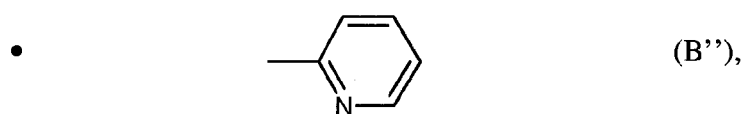
- 15 en la que:
- Z representa una unidad CH o un átomo de nitrógeno;
  - R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, diferente el uno del otro, con:
    - R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo nitrilo, un etino, un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o una carboxamida;
    - 20 - R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), un nitrilo o una carboxamida;
  - R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>);
  - R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo hidroxilo, una amina o un radical alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), fenilo, benciloxi, acetato, metilcarbamato, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acetato, estando dicho radical opcionalmente sustituido por al menos un halógeno o un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);
  - 25 - R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden formar con el ciclo de fenilo un heterociclo condensado, como por ejemplo un benzoxazol, opcionalmente sustituido por un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>);
  - Ar representa un radical aromático seleccionado entre:



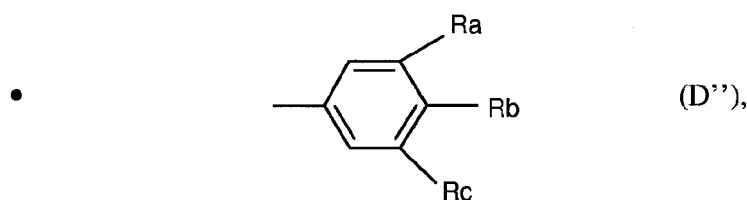
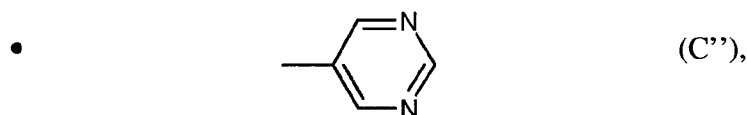
representando R' un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo ciano, un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o un alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

R'' y R''', independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un halógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), y

5 R'''' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);



a condición de que, cuando Ar es (B''), Z representa una unidad CH y R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> representan un átomo de hidrógeno y R<sub>4</sub> representa un grupo nitrilo, entonces R<sub>2</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno;



10 con:

- Ra y Rc, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un cloruro, un grupo nitro, una amina, una amida o un alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>); y

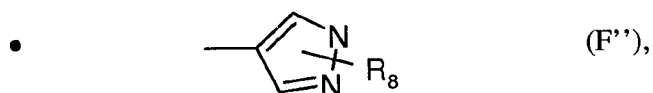
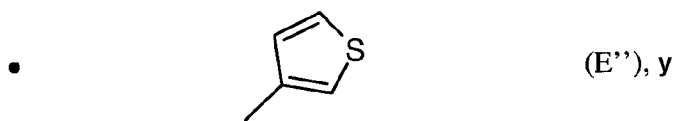
- Rb representa un átomo de hidrógeno, un cloruro o un grupo hidroxilo,

a condición de que:

15 - cuando R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> representan un átomo de hidrógeno, R<sub>4</sub> representa un grupo nitrilo y Z representa una unidad CH, entonces al menos un resto entre Ra, Rb y Rc es diferente de un átomo de hidrógeno, y

cuando Ra y Rc representan un grupo metoxi (-OCH<sub>3</sub>), Z representa una unidad CH, R<sub>4</sub> representa un grupo nitrilo y R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> representan un átomo de hidrógeno, si Rb representa un grupo hidroxilo, entonces R<sub>2</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno; y

20 - cuando Ra, Rb, Rc, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>7</sub> representan un átomo de hidrógeno, Z representa una unidad CH y R<sub>5</sub> representa un grupo nitrilo, entonces R<sub>4</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno;

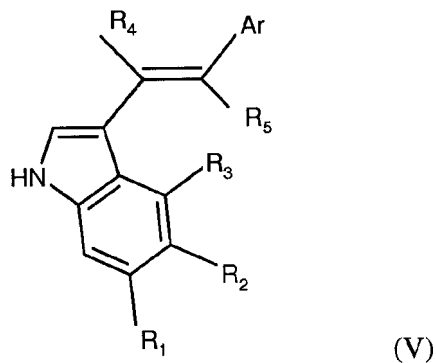


representando  $R_8$  un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>);

siendo el compuesto de fórmula (IV) diferente de (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Más particularmente, un compuesto de fórmula (IV) puede representarse por un compuesto de fórmula (V):

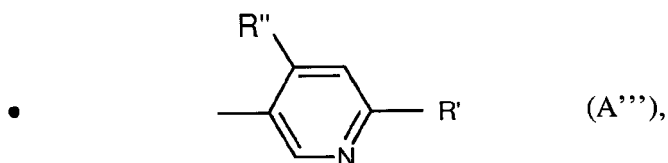


en la que:

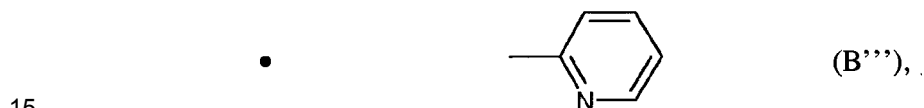
-  $R_4$  y  $R_5$ , diferentes el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo nitrilo;

10 -  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo hidroxilo, un alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), un benciloxi, un acetato o un alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acetato;

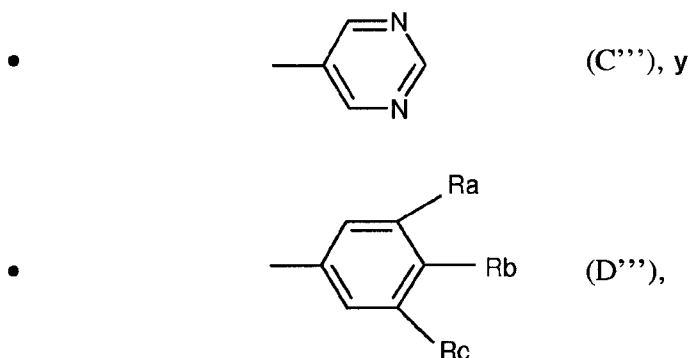
- Ar representa un radical aromático seleccionado entre:



representando  $R'$  un átomo de hidrógeno o un halógeno, y  $R''$  representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>);



a condición de que, cuando Ar es (B''') y  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_5$  representan un átomo de hidrógeno, entonces  $R_2$  es diferente de un átomo de hidrógeno;



con:

- Ra y Rc, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un cloruro, un grupo nitrilo, una amida o un alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>); y

5 - Rb representa un átomo de hidrógeno, un cloruro o un grupo hidroxilo,

a condición de que:

- cuando R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> es un átomo de hidrógeno, al menos un resto entre Ra, Rb y Rc es diferente de un átomo de hidrógeno, y
- 10 • cuando Ra y Rc representan un grupo metoxi (-OCH<sub>3</sub>) y R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> representan un átomo de hidrógeno, si Rb representa un grupo hidroxilo, entonces R<sub>2</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno;
- cuando Ra, Rb, Rc, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan un átomo de hidrógeno y R<sub>5</sub> representa un grupo nitrilo, entonces R<sub>4</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno; y

siendo el compuesto de fórmula (V) diferente de (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Entre los compuestos de fórmula (IV) según la presente invención, puede citarse la siguiente lista de compuestos:

- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-etoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-isopropoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- 20 - (Z)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-pirimidin-5-il-acrilonitrilo;
- 25 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-pirimidin-5-il-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-acetato;
- (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-2-metoxiacetato;
- (Z)-2-(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- 30 - (Z)-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(4-cloro-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-propionitrilo;



- (Z)-3-(1H-indol-3-il)-2-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-2-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - 5 - (Z)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzonitrilo;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzamida;
  - yoduro de (Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-1-metilpiridinio;
  - 10 - (Z)-2-(2-propil-6H-oxazolo[4,5-e]indol-8-il)-3-(piridin-3-il)acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(piridin-3-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(piridin-3-il)-2-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - 15 - (Z)-2-(5-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il)-3-(piridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-amino-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-ilcarbamato de metilo;
  - (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitro-fenil)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(3-nitro-fenil)-acrilonitrilo;
  - 20 - (Z)-3-(3-amino-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(3-amino-fenil)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(5-metoxi-piridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(4-cloro-piridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - 25 - (Z)-3-(6-cloropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-tiofen-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(6-metilpiridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - 30 - (Z)-5-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-picolinonitrilo;
  - (Z)-3-[2-ciano-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzonitrilo;
  - (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilamida;
  - (E)-5-metoxi-3-(1-(piridin-3-il)but-1-en-3-in-2-il)-1H-indol;
  - 5-metoxi-3-(1-(piridin-3-il)prop-1-en-2-il)-1H-indol;
  - 35 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(piridin-3-il)-but-2-enonitrilo;
  - (Z)-(1H-indol-3-il)-(piridin-3-ilimino)-acetonitrilo;
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Más preferiblemente, puede citarse la siguiente lista de compuestos de fórmula (IV):

- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-etoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-isopropoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- 5 - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- 10 - (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-pirimidin-5-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-pirimidin-5-il-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-acetato;
- (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-2-metoxiacetato;
- (Z)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- 15 - (Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzonitrilo;
- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(piridin-3-il)-2-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-carbamato de metilo;
- (Z)-3-(4-cloro-piridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- 20 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(6-metilpiridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-[2-ciano-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzonitrilo;
- 5-metoxi-3-(1-(piridin-3-il)prop-1-en-2-il)-1H-indol;
- (Z)-(1H-indol-3-il)-(piridin-3-ilimino)-acetonitrilo;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

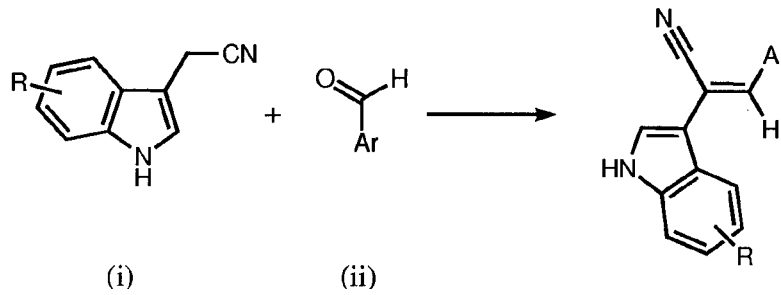
- 25 Según otra realización de la invención, los compuestos de la presente invención se usan como medicamento.

Por consiguiente, la presente invención también está dirigida a una composición farmacéutica que contiene como ingrediente activo al menos un compuesto de la invención.

- 30 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por métodos convencionales de síntesis orgánica practicados por los expertos en la técnica. Las secuencias de reacción generales bosquejadas a continuación representan un método general útil para preparar los compuestos de la presente invención, y no pretenden ser limitantes en alcance o utilidad.

Algunos compuestos de fórmula general (I) y en particular de la fórmula general (III) pueden prepararse por una secuencia de una etapa partiendo de un compuesto de fórmula (i) según el esquema 1 a continuación.

Esquema 1

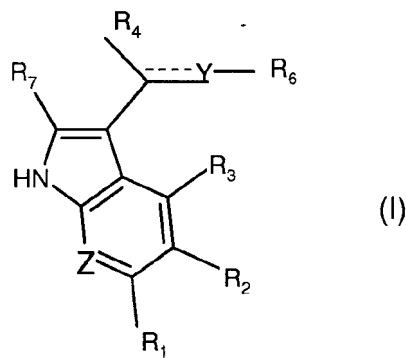


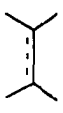
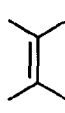
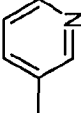
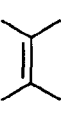
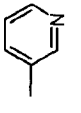
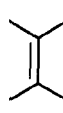
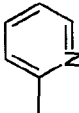
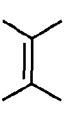
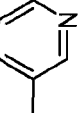
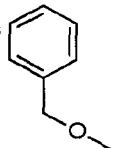
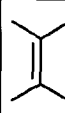
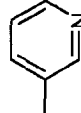
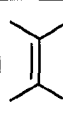
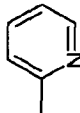
Según este procedimiento, puede hacerse reaccionar un derivado de 3-indolacetnitrilo de fórmula (i) con el compuesto de fórmula (ii) (en donde Ar es independientemente un anillo de cinco o seis miembros que lleva eventualmente heteroátomos) por ejemplo en presencia de Na o NaH, por ejemplo en un disolvente tal como metanol o DMSO, por ejemplo a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y el reflujo, para obtener un compuesto según la invención.


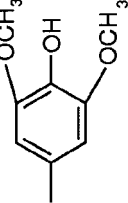

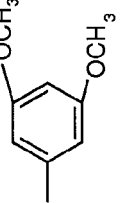

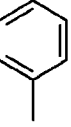

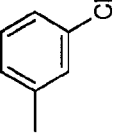

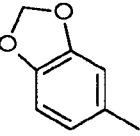

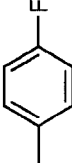

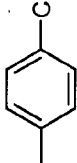
Los compuestos de partida de fórmula (i) y (ii) están disponibles en el mercado o pueden prepararse según métodos conocidos por el experto en la técnica, tal como se describe en lo sucesivo.


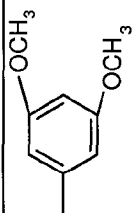

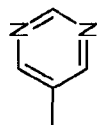

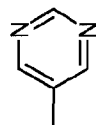

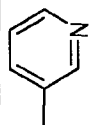

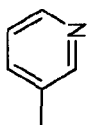

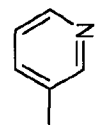
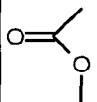

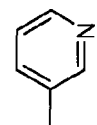
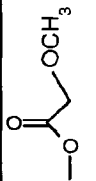

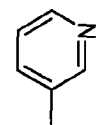
Las estructuras químicas y datos físicos de algunos compuestos de fórmula (I) de la invención se ilustran en la siguiente Tabla 1.


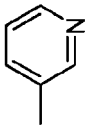

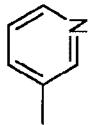

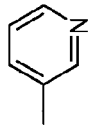

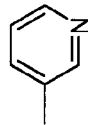

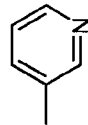

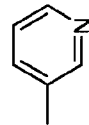

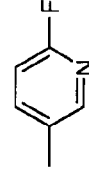

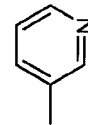
Tabla 1


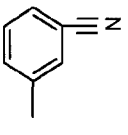

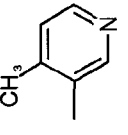

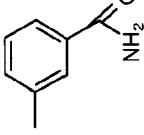

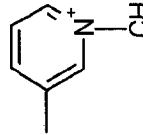
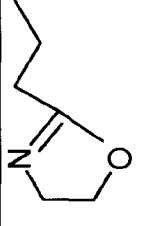

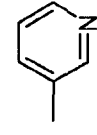

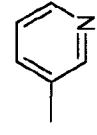

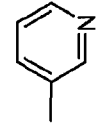


N°	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Z	R <sub>4</sub>		Y	R <sub>5</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>6</sub>	P.F (°C)
1	H	H	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H		201
2	H	H	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>		H	H	218
3	H	H	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H		152
4	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H		175
5	H		H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H		192
6	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H		148


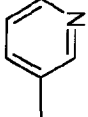
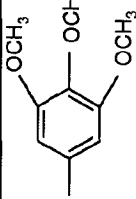

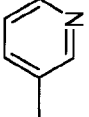
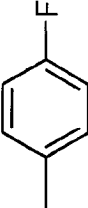

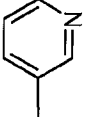

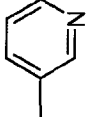

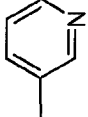

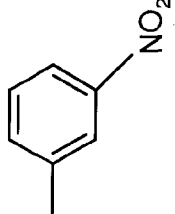
<b>7</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		176
<b>8</b>	H	H	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		118
<b>9</b>	H	H	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		112
<b>10</b>	H	H	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		149
<b>11</b>	H	H	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		168
<b>12</b>	H	H	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		132
<b>13</b>	H	H	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		140


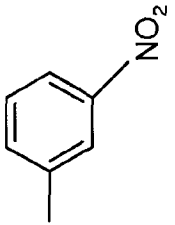

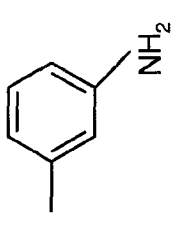

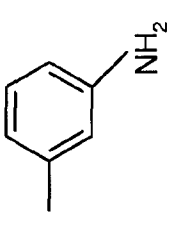

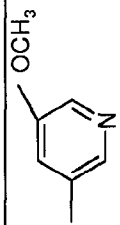

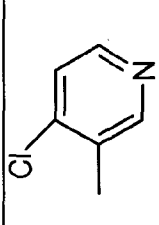
14	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H		141
15	H	H	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H		231
16	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H		214
17	H	H	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	H		138
18	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	H		129
19	H	H	H	CH	H		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	CN	H		189
20	H		H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H		228
21	H		H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H		184


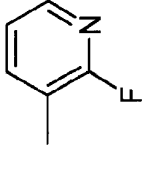

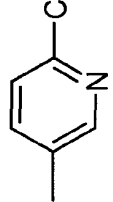

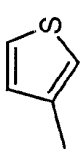

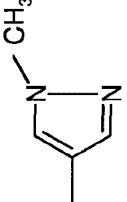

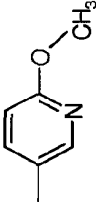

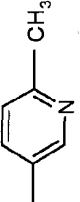

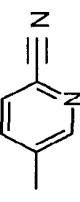
22	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		196
23	H	-O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		211
24	H	Cl	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		-
25	H	F	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		-
26	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		-
27	H	H	OCH <sub>3</sub>	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		177
28	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		-
29	H	OH	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		258


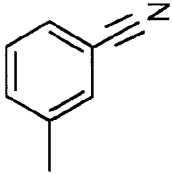
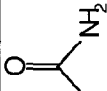

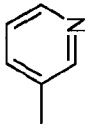

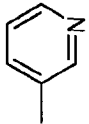


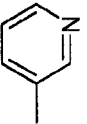

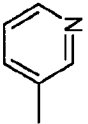

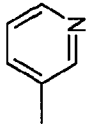
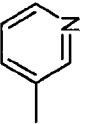
30	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H		149
31	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H		213
32	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H		234
33	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H		-
34	H		H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H		-
35	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	CH <sub>3</sub>		-
36	H	H	H	N	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H		-



37	H	Br	H	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H		-
38	H		H	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H		-
39	H		H	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H		-
40	H	NH <sub>2</sub>	H	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H		-
41	H	NHC(O)OCH <sub>3</sub>	H	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H		-
42	H	H	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H		203	

43	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H	188	
44	H	H	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H	138	
45	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H	124	
46	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H	162	
47	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H	-	

48	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		-
49	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		184
50	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		-
51	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		178
52	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		-
53	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		-
54	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	H		221

<b>55</b>	H	OH	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	-		-
<b>56</b>	H	H	H	CH			C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	96		
<b>57</b>	H	H	H	CH	H		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	190		
<b>58</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH			C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	136		
<b>59</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CH <sub>3</sub>		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	H	-		
<b>60</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH	CN		C(R <sub>5</sub> ) <sub>1</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-		
<b>61</b>	H	H	H	CH	CN		N	H	/	-		

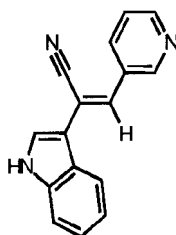
Los siguientes ejemplos ilustran en detalle la preparación de compuestos de fórmula (I) y subgrupos de compuestos de fórmula (II), (III), (IV) y (V) según la invención. Las estructuras de los productos obtenidos han sido confirmadas por espectros NMR.

- 5 Los compuestos de partida y reaccionantes, a menos que se indique otra cosa, están disponibles en el mercado o descritos en la bibliografía, o pueden prepararse según métodos descritos en la bibliografía o conocidos por un experto en la técnica.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

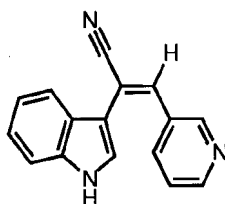
(Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;



- 10 A una disolución de metanolato de sodio [preparada a partir de sodio (530 mg, 9,8 mmol, 1,5 eq.) en metanol anhidro (10 ml)] se añadieron, en una atmósfera de argón, (1H-indol-3-il)-acetronitrilo (1 g, 6,4 mmol, 1,0 eq.) y piridina-3-carbaldehído (1.000 µl, 10,7 mmol, 1,7 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se enfrió de nuevo hasta -78°C en un baño de hielo seco/etanol. El precipitado resultante se filtró y se lavó con metanol y éter dietílico para dar el compuesto (1) como un polvo amarillo (1,07 g, 68%). TLC: R<sub>f</sub> = 0,12 (heptano 60/EtOAc 40); P<sub>f</sub> 201°C; IR ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2.219 (ν<sub>CN</sub>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz): δ (ppm): 7,19 (1H, t, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 7,9 Hz, H5'), 7,25 (1H, t, J<sub>6'-5'</sub> = J<sub>6'-7'</sub> = 7,9 Hz, H6'), 7,52 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 7,9 Hz, H7'), 7,54 (1H, dd, J<sub>5''-4''</sub> = 8,2 Hz, J<sub>5''-6''</sub> = 4,9 Hz, H5''), 7,82 (1H, s, H3), 7,85 (1H, s, H2'), 8,10 (1H, d, J<sub>4'-5'</sub> = 7,9 Hz, H4'), 8,32 (1H, d, J<sub>4''-5''</sub> = 8,2 Hz, H4''), 8,59 (1H, dd, J<sub>6''-5''</sub> = 4,9 Hz, J<sub>6''-4''</sub> = 1,5 Hz, H6''), 9,00 (1H, d, J<sub>2''-4''</sub> = 2,4 Hz, H2''); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm): 108,2 (C2), 110,6 (C3'), 112,7 (C7'), 118,2 (C1), 119,7 (C4), 120,8 (C5'), 122,8 (C6'), 123,7 (C3a'), 123,8 (C5''), 127,4 (C2'), 130,9 (C3''), 132,6 (C3), 134,7 (C4''), 137,4 (C7a'), 149,7 (C6''), 150,0 (C2''); ESI-MS m/z: 246,1 [M+H]<sup>+</sup>, 268,1 [M+Na]<sup>+</sup>, 300,1 [M+Na+MeOH]<sup>+</sup>; HRES-MS m/z 246,0999 (calc. para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>, 246,1031).

#### Ejemplo 2

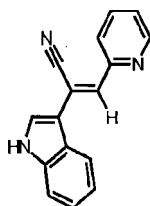
- 25 (E)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;



- 30 Una disolución del compuesto según el ejemplo 1 (200 mg, 0,8 mmol) en etanol (50 ml) se irradió en burbujeo de argón durante 4 horas en un aparato de vidrio de aire cerrado con una lámpara halógena (150 W). El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 99:1 a 97:3). El residuo se trituró con diclorometano para dar el compuesto (2) como un polvo amarillo pálido (70 mg, 35%). TLC: R<sub>f</sub> = 0,46 (EtOAc 100); P<sub>f</sub> 218°C. IR ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2.214 (ν<sub>CN</sub>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm): 6,93 (1H, m, H5'), 6,96 (1H, t, H6'), 7,14 (1H, m, H7'), 7,23 (1H, dd, J<sub>5''-4''</sub> = 8,0 Hz, J<sub>5''-6''</sub> = 4,8 Hz, H5''), 7,47 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 8,2 Hz, H7'), 7,55 (1H, s, H3), 7,59 (1H, d, J<sub>4''-5''</sub> = 8,0 Hz, H4''), 7,66 (1H, s, H2'), 8,41 (1H, dd, J<sub>6''-5''</sub> = 4,8 Hz, J<sub>6''-4''</sub> = 1,6 Hz, H6''), 8,49 (d, J<sub>2''-4''</sub> = 2,3 Hz, H2''), 11,71 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm): 106,8 (C3'), 108,5 (C1), 112,4 (C7'), 119,3 (C5'), 120,0 (C6'), 120,2 (C2), 122,1 (C4'), 123,3 (C5''), 123,6 (C3a'), 127,1 (C2'), 130,7 (C3''), 135,8 (C4''), 136,4 (C7a'), 138,1 (C3), 149,7 (C6''), 150,1 (C2''). ES-MS m/z 246,1 [M+H]<sup>+</sup>; HRES-MS m/z 246,1038 (calc. para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>, 246,1031).

#### Ejemplo 3

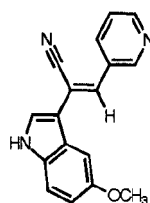
(Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-2-il-acrilonitrilo;



Se realizó el mismo procedimiento que para el ejemplo 1 excepto que el carbaldehído usado fue el piridina-2-carbaldehído (1 ml, 10,5 mmol, 1,6 eq.). La mezcla se calentó a reflujo durante 2h15. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 100:0 a 96:4). Después el producto se recristalizó desde diclorometano (baño de hielo seco/etanol) para dar el compuesto (3) como cristales amarillos (350 mg, 22%). TLC: R<sub>f</sub> = 0,32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 98/MeOH 2). Pf 152°C; IR ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2.216 (ν<sub>CN</sub>), 3.373 (ν<sub>N-H</sub>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm): 7,20 (1H, td, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 7,2 Hz, J<sub>5'-7'</sub> = 1,3 Hz, H5'), 7,25 (1H, td, J<sub>6'-5'</sub> = J<sub>6'-7'</sub> = 7,2 Hz, J<sub>6'-4'</sub> = 1,3 Hz, H6'), 7,37 (1H, ddd, J<sub>5''-4''</sub> = 7,5 Hz, J<sub>5''-6''</sub> = 4,8 Hz, J<sub>5''-3''</sub> = 1,1 Hz, H5''), 7,52 (1H, dd, J<sub>7'-6'</sub> = 7,2 Hz, J<sub>7'-5'</sub> = 1,3 Hz, H7'), 7,75 (1H, s, H3), 7,78 (1H, d, J<sub>3''-4''</sub> = 7,9 Hz, H3''), 7,86 (1H, s, H2''), 7,89 (1H, td, J<sub>4''-5''</sub> = J<sub>4''-3''</sub> = 7,5 Hz, J<sub>4''-6''</sub> = 1,9 Hz, H4''), 8,10 (1H, dd, J<sub>4'-5'</sub> = 7,2 Hz, J<sub>4'-6'</sub> = 1,3 Hz, H4'), 8,69 (1H, d, J<sub>6''-5''</sub> = 4,8 Hz, H6''), 11,20 (1H, s, H indólico). <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm): 108,6 (C2), 111,2 (C3'), 112,5 (C7'), 117,9 (C1), 119,7 (C4'), 120,7 (C5'), 122,6 (C6'), 123,5 (C5''), 123,6 (C3a'), 124,7 (C3''), 127,9 (C2'), 133,7 (C3), 136,9 (C4''), 137,4 (C7a'), 149,3 (C6''), 152,7 (C2''); ES m/z 246,1 [M+H]<sup>+</sup>; 268,1 [M+Na]<sup>+</sup>, 300,1 [M+Na+MeOH]<sup>+</sup>; HRES-MS m/z 268,0844 (calc. para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>Na, 268,0851).

## Ejemplo 4

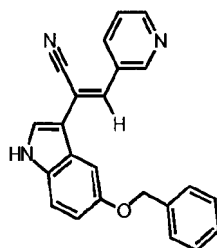
(Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;



A una disolución de etanolato de sodio [preparada a partir de sodio (350 mg, 15,2 mmol, 2,8 eq.) en etanol anhidro (30 ml)] se añadieron, en una atmósfera de argón, (5-metoxi-1H-indol-3-il)-acetronitrilo (1,0 g, 5,4 mmol, 1,0 eq.) y piridina-3-carbaldehído (1 ml, 10,7 mmol, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 98:2 a 97:3). El producto impuro se trituró con etanol y éter dietílico para dar el compuesto (4) como cristales amarillos (1,08 g, 73%). TLC: R<sub>f</sub> = 0,29 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 97/MeOH 3). Pf 175°C; 2.216 (ν<sub>CN</sub>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm): 3,83 (3H, s, 5'-metoxi), 6,90 (1H, dd, J<sub>6'-7'</sub> = 8,9 Hz, J<sub>6'-4'</sub> = 2,4 Hz, H6'), 7,40 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 8,9 Hz, H7'), 7,48 (1H, d, J<sub>4'-6'</sub> = 2,4 Hz, H4'), 7,52 (1H, dd, J<sub>5''-4''</sub> = 8,1 Hz, J<sub>5''-6''</sub> = 4,8 Hz, H5''), 7,74 (1H, s, H3), 7,78 (1H, s, H2'), 8,32 (1H, d, J<sub>4''-5''</sub> = 8,1 Hz, H4''), 8,58 (1H, dd, J<sub>6''-5''</sub> = 4,8 Hz, J<sub>6''-4''</sub> = 1,6 Hz, H6''), 8,98 (1H, d, J<sub>2''-4''</sub> = 2,3 Hz, H2''), 11,65 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm): 55,6 (5'-metoxi), 101,9 (C4'), 108,2 (C2), 110,2 (C3'), 112,4 (C6'), 113,2 (C7'), 118,1 (C1), 123,6 (C5''), 124,0 (C3a'), 127,6 (C2'), 130,9 (C3''), 132,2 (C3), 132,2 (C7a'), 134,6 (C4''), 149,5 (C6''), 149,9 (C2''), 154,6 (C5'); ES m/z 276,1 [M+H]<sup>+</sup>; 298,1 [M+Na]<sup>+</sup>, 330,1 [M+Na+MeOH]<sup>+</sup>; HRES-MS m/z 276,110 (calc. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O, 276,1137); Anal. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O, C, 74,17%; H, 4,76%; N, 15,26%; O, 5,81%. Encontrado C, 73,89%; H, 4,82%; N, 15,33%; O, 6,03%.

## Ejemplo 5

(Z)-2-(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;

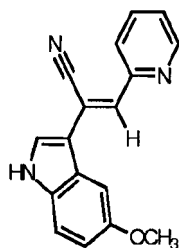


A una suspensión de NaH (30 mg, 80%, 1,3 mmol, 1,6 eq.) en DMSO anhidro (2,8 ml) se añadió, en una atmósfera de argón, una disolución de (5-benciloxi-1H-indol-3-il)-acetronitrilo (200 mg, 0,8 mmol, 1 eq.) y piridina-3-carbaldehído

(100  $\mu$ l, 1,1 mmol, 1,4 eq.) en una mezcla de DMSO anhidro 4 ml) y éter dietílico (4 ml). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h30, y después se trató con salmuera. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y después se secó sobre  $MgSO_4$ . El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se trituró con diclorometano y éter dietílico para dar el compuesto (5) como un polvo amarillo (80 mg, 30%). TLC:  $R_f$  = 0,22 (heptano 40/EtOAc 60); Pf 192°C; IR  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 2.218( $\nu_{CN}$ );  $^1H$  NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 5,19 (2H, s, 2H8'), 6,98 (1H, dd,  $J_{6'-7'} = 8,9$  Hz,  $J_{6'-4'} = 2,3$  Hz, H6'), 7,34 (1H, m, H12'), 7,39 (2H, m, H11' y H13'), 7,41 (1H, d,  $J_{7'-6'} = 8,9$  Hz, H7'), 7,50 (2H, d,  $J_{10'-11'} = J_{14'-13'} = 7,2$  Hz, H10' y H14'), 7,53 (1H, dd,  $J_{5''-4''} = 8,1$  Hz,  $J_{5''-6''} = 4,8$  Hz, H5''), 7,58 (1H, d,  $J_{4'-6'} = 2,3$  Hz, H4'), 7,70 (1H, s, H3), 7,78 (1H, s, H2'), 8,31 (1H, d,  $J_{4''-5''} = 8,1$  Hz, H4''), 8,59 (1H, dd,  $J_{6''-5''} = 4,8$  Hz,  $J_{6''-4''} = 1,5$  Hz, H6''), 8,97 (1H, d,  $J_{2''-4''} = 2,1$  Hz, H2''), 11,67 (1H, s, H indólico);  $^{13}C$  NMR (DMSO, 75,5 MHz):  $\delta$  (ppm): 70,0 (C8'), 103,4 (C4'), 108,2 (C2), 110,2 (C3'), 113,1 (C6'), 113,2 (C7'), 118,0 (C1), 123,7 (C5''), 123,9 (C3a'), 127,7 (C10', C14' y C12'), 127,8 (C2'), 128,4 (C11' y C13'), 130,9 (C3''), 132,0 (C3), 132,4 (C7a'), 134,5 (C4''), 137,6 (C9'), 149,5 (C6''), 149,9 (C2''), 153,6 (C5'); ES  $m/z$  352,1 [M+H] $^+$ , 374,1 [M+Na] $^+$ ; HRES-MS  $m/z$  352,1467 (calc. para  $C_{23}H_{18}N_3O$ , 352,1450).

### 15 Ejemplo 6

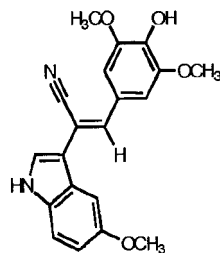
(Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-2-il-acrilonitrilo;



A una suspensión de NaH (49,2 mg, 80%, 1,6 mmol, 1,5 eq.) en DMSO anhidro (1,8 ml) se añadió, en una atmósfera de argón, una disolución de (5-metoxi-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (200 mg, 1,1 mmol, 1,0 eq.) y piridin-2-carbaldehído (110  $\mu$ l, 1,16 mmol, 1,1 eq.) en una mezcla de DMSO anhidro (4 ml) y éter dietílico (4 ml). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h15, se enfrió hasta 0°C, y se trató con metanol. La reacción se agitó durante 20 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre  $MgSO_4$ . El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente:  $CH_2Cl_2/MeOH$ , 100:0 a 98,5:1,5). El producto se purificó adicionalmente por filtración en almohadilla de óxido de aluminio (eluyente: heptano/ $CH_2Cl_2$ ). El residuo se trituró con éter dietílico y heptano para dar el compuesto (6) como un polvo amarillo (83 mg, Rdt: 28%). TLC:  $R_f$  = 0,32 ( $CH_2Cl_2$  98/MeOH 2); Pf 148°C; IR  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 2.217( $\nu_{CN}$ );  $^1H$  NMR (DMSO, 500 MHz):  $\delta$  (ppm): 3,84 (3H, s, 5'-metoxi), 6,90 (1H, dd,  $J_{6'-7'} = 8,9$  Hz,  $J_{6'-4'} = 2,2$  Hz, H6'), 7,38 (1H, dd,  $J_{5''-4''} = 7,6$  Hz,  $J_{5''-6''} = 4,9$  Hz, H5''), 7,41 (1H, d,  $J_{7'-6'} = 8,9$  Hz, H7'), 7,50 (1H, d,  $J_{4'-6'} = 2,2$  Hz, H4'), 7,68 (1H, s, H3), 7,78 (1H, d,  $J_{3''-6''} = 7,9$  Hz, H3''), 7,82 (1H, s, H2'), 7,90 (1H, td,  $J_{4''-5''} = J_{4''-3''} = 7,6$  Hz,  $J_{4''-6''} = 1,8$  Hz, H4''), 8,69 (1H, d,  $J_{6''-5''} = 4,9$  Hz, H6''), 11,67 (1H, s, H indólico);  $^{13}C$  NMR (DMSO, 75,5 MHz):  $\delta$  (ppm): 56,0 (5'-metoxi), 102,6 (C4'), 109,2 (C2), 111,3 (C3'), 112,8 (C6'), 113,8 (C7'), 118,5 (C1), 124,0 (C5''), 124,6 (C3a'), 125,3 (C3''), 128,8 (C2'), 132,87 (C7a'), 134,0 (C3), 137,4 (C4''), 149,8 (C6''), 153,2 (C2''), 155,1 (C5'); ES  $m/z$  276,1 [M+H] $^+$ , 298,1 [M+Na] $^+$ ; HRES-MS  $m/z$  276,1128 (calc. para  $C_{17}H_{14}N_3O$ , 276,1137).

### 35 Ejemplo 7

(Z)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;



#### 1) Preparación de 3,5-dimetoxi-4-(2-metoxi-etoximetoxi)-benzaldehído

A una mezcla de 4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzaldehído (1 g, 5,5 mmol, 1,0 eq.) en dicloroetano (13 ml) se añadieron DIPEA (1,43 ml, 8,2 mmol, 1,5 eq.) y MEMCl (816  $\mu$ l, 7,1 mmol, 1,3 eq.). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1 M y salmuera, y después se

secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc/MeOH) para dar el 3,5-dimetoxi-4-(2-metoxi-etoximetoxi)-benzaldehído como un aceite beige (1,44 g, 97%).

## 2) Preparación de (Z)-3-[3,5-dimetoxi-4-(2-metoxi-etoximetoxi)-fenil]-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo

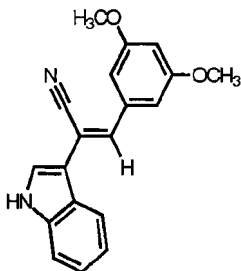
5 A una suspensión de NaH (60 mg, 80%, 2,5 mmol, 1,7 eq.) en DMSO (5 ml) se añadió, en una atmósfera de argón, una disolución de (5-metoxi-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (331 mg, 1,8 mmol, 1,2 eq.) y 3,5-dimetoxi-4-(2-metoxi-etoximetoxi)-benzaldehído (400 mg, 1,5 mmol, 1,0 eq.) en una mezcla de DMSO (7 ml) y éter terc-butílmético (7 ml). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se trató con salmuera (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), y la capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/AcOEt, 70:30 a 50:50) para dar (Z)-3-[3,5-dimetoxi-4-(2-metoxi-etoximetoxi)-fenil]-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo como un aceite amarillo (100 mg) usado en la siguiente etapa de síntesis sin purificación adicional.

## 15 3) Preparación de (Z)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo

A una disolución de (Z)-3-[3,5-dimetoxi-4-(2-metoxi-etoximetoxi)-fenil]-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo (100 mg) en THF (5 ml) se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2M (4 ml). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 99:1). El residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto (7) como un polvo amarillo (50 mg, 10% para dos etapas). TLC: R<sub>f</sub> = 0,53 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 96/MeOH 4); P<sub>f</sub> 176°C; IR ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2.212(ν<sub>CN</sub>), 3.343 (ν<sub>N-H</sub>), 3.526 (ν<sub>O-H</sub>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz): δ (ppm): 3,82 (3H, s, 5'-metoxi), 3,83 (6H, s, 3''-metoxi y 5''-metoxi), 6,89 (1H, dd, J<sub>6'-7'</sub> = 8,9 Hz, J<sub>6'-4'</sub> = 2,4 Hz, H6'), 7,31 (2H, s, H2'' y H6''), 7,39 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 8,9 Hz, H7'), 7,44 (1H, d, J<sub>4'-6'</sub> = 2,4 Hz, H4'), 7,58 (1H, s, H3), 7,68 (1H, s, H2'), 9,01 (1H, s, H fenólico), 11,51 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm): 55,6 (5'-metoxi), 56,0 (3''-metoxi y 5''-metoxi), 101,8 (C4'), 102,1 (C2), 106,6 (C2'' y C6''), 110,6 (C3'), 111,9 (C6'), 113,0 (C7'), 119,3 (C1), 124,2 (C3a'), 124,9 (C1''), 126,1 (C2'), 132,2 (C7a'), 137,6 (C3), 147,9 (C3'' y C5''), 154,2 (C5'); ES-MS *m/z* 349,1 [M+H]<sup>+</sup>; HRES-MS *m/z* 349,1188 (calc. para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 349,1188).

### Ejemplo 8

30 (Z)-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;

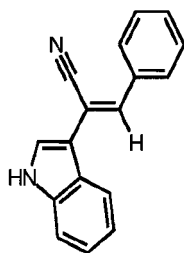


A una disolución de etanolato de sodio [preparada a partir de sodio (100 mg, 4,3 mmol, 1,7 eq.) en etanol anhidro (6 ml)] se añadieron, en una atmósfera de argón, (1H-indol-3-il)-acetonitrilo (400 mg, 2,6 mmol, 1,0 eq.) y, después de 30 minutos de agitación, 3,5-dimetoxi-benzalaldehído (420 mg, 2,5 mmol, 1,0 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 38 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc, 95:5 a 70:30). El producto se purificó adicionalmente por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 100:0 a 99:1) y el residuo se trituró con etanol y éter dietílico para dar el compuesto (8) como un polvo amarillo (150 mg, 19%). TLC: R<sub>f</sub> = 0,27 (heptano 70/EtOAc 30); P<sub>f</sub> 118°C; IR ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2.219(ν<sub>CN</sub>), 3.357 (ν<sub>N-H</sub>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm): 3,81 (6H, s, 3''-metoxi y 5''-metoxi), 6,59 (1H, s, H4''), 7,14 (2H, s, H2'' y H6''), 7,19 (1H, t, J<sub>5'-4'</sub> = J<sub>5'-6'</sub> = 7,9 Hz, H5'), 7,24 (1H, t, J<sub>6'-5'</sub> = J<sub>6'-7'</sub> = 7,9 Hz, H6'), 7,50 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 7,9 Hz, H7'), 7,71 (1H, s, H2'), 7,79 (1H, s, H3), 8,06 (1H, d, J<sub>4'-5'</sub> = 7,9 Hz, H4'), 11,73 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm): 55,8 (3''-metoxi y 5''-metoxi), 102,0 (C4''), 106,6 (C2), 107,0 (C2'' y C6''), 111,1 (C3'), 113,0 (C7'), 118,9 (C1), 119,3 (C1), 120,0 (C4'), 121,0 (C5'), 123,0 (C6'), 124,1 (C3a'), 127,3 (C2'), 136,7 (C3), 132,3 (C3), 136,8 (C1''), 137,7 (C7a'), 161,0 (C3'' y C5''); ES-MS *m/z* 327,1 [M+Na]<sup>+</sup>; HRES-MS *m/z* 327,1080 (calc. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na, 327,1109; Anal. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 74,98%; H, 5,30%; N, 9,20%; O, 10,71%. Encontrado C, 74,76%; H, 5,24%; N, 9,04%.

### Ejemplo 9

(Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-fenil-acrilonitrilo;

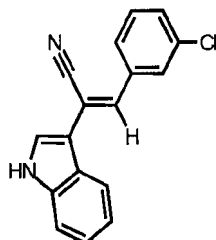




5 A una disolución de etanolato de sodio [preparada a partir de sodio (50 mg, 2,3 mmol, 1,7 eq.) en etanol anhidro (4 ml)] se añadieron, en una atmósfera de argón, (1H-indol-3-il)-acetonitrilo (200 mg, 1,3 mmol, 1,0 eq.) y, después de 30 minutos de agitación, benzaldehído (157  $\mu$ l, 1,5 mmol, 1,2 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc, 90:10 a 80:20) para dar el compuesto (9) como un polvo amarillo (200 mg, 64%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 7,18 (1H, td,  $J_{5'-4'} = J_{5'-6'} = 7,4$  Hz,  $J_{5'-7'} = 1,1$  Hz, H5'), 7,24 (1H, t,  $J_{6'-5'} = J_{6'-7'} = 7,4$  Hz,  $J_{6'-4'} = 1,1$  Hz, H6'), 7,42 (1H, m, H4''), 7,50 (3H, m, H7', H3'' y H5''), 7,77 (1H, s, H3), 7,80 (1H, d,  $J = 2,6$  Hz, H2'), 7,91 (2H, d,  $J_{2''-3''} = J_{6''-5''} = 7,3$  Hz, H2'' y H6''), 8,05 (1H, d,  $J_{4'-5'} = 7,4$  Hz, H4'), 11,72 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz):  $\delta$  (ppm): 105,8 (C2), 110,7 (C3'), 112,4 (C7'), 118,4 (C1), 119,4 (C4'), 120,5 (C5'), 122,5 (C6'), 123,7 (C3a'), 126,6 (C2'), 128,5 (C2'' y C6''), 128,8 (C3'' y C5''), 129,3 (C4''), 134,6 (C1''), 136,6 (C3), 137,2 (C7a'); TLC: R<sub>f</sub> = 0,58 (heptano 50/EtOAc 50); MS: ESI:  $m/z$ : 267,1 ([M+Na]<sup>+</sup>), 511,2 ([2M+Na]<sup>+</sup>) HRMS (ESI): calc. para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>Na:  $m/z$  = 267,0898, encontrado: 267,0905; Microanálisis: Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>: %: C 83,58; H 4,95; N 11,47 Encontrado %: C 83,32; H 4,91; N 11,36; IR  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2.220 ( $\nu_{\text{CN}}$ ); 3.320 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ); Pf 112°C.

## Ejemplo 10

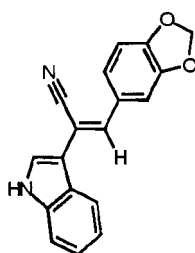
(Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;



20 A una disolución de etanolato de sodio [preparada a partir de sodio (50 mg, 2,3 mmol, 1,7 eq.) en etanol anhidro (4 ml)] se añadieron, en una atmósfera de argón, (1H-indol-3-il)-acetonitrilo (200 mg, 1,3 mmol, 1,0 eq.) y, después de 30 minutos de agitación, 3-cloro-benzaldehído (174  $\mu$ l, 1,5 mmol, 1,2 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc, 95:5 a 80:20). El residuo se trituró con éter diisopropílico y heptano para dar el compuesto (10) como un polvo amarillo (110 mg, 31%); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 7,18 (1H, t,  $J_{5'-4'} = J_{5'-6'} = 7,6$  Hz, H5'), 7,24 (1H, t,  $J_{6'-5'} = J_{6'-7'} = 7,6$  Hz, H6'), 7,50 (1H, m, H4'' y H5''), 7,52 (1H, d,  $J_{7'-6'} = 7,6$  Hz, H7'), 7,76 (1H, s, H3), 7,76 (1H, s, H3), 7,82 (1H, m, H2'), 7,89 (1H, d,  $J_{6''-5''} = 7,5$  Hz, H6''), 7,96 (1H, s, H2''), 8,08 (1H, d,  $J_{4'-5'} = 7,6$  Hz, H4'), 11,77 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz):  $\delta$  (ppm): 107,3 (C2), 110,5 (C3'), 112,5 (C7'), 118,0 (C1), 119,6 (C4'), 120,6 (C5'), 122,6 (C6'), 123,5 (C3a'), 126,7 (C6''), 127,2 (C2'), 128,2 (C2''), 128,8 (C4''), 130,6 (C5''), 133,4 (C3''), 134,2 (C3), 136,8 (C1''), 137,2 (C7a'); TLC: R<sub>f</sub> = 0,66 (heptano 50/EtOAc 50); MS: ESI:  $m/z$ : 101,1 ([M+Na]<sup>+</sup>), HRMS (ESI): calc. para C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>Na:  $m/z$  = 301,0508, encontrado: 301,0516; Microanálisis: Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>: %: C 73,25; H 3,98; Cl 12,72; N 10,05 Encontrado %: C 72,94; H 4,04; N 9,89; IR  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2.221 ( $\nu_{\text{CN}}$ ); 3.331 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ); Pf 149°C.

## Ejemplo 11

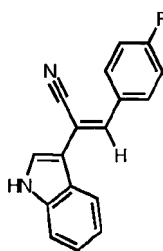
35 (Z)-3-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;



A una disolución de etanolato de sodio [preparada a partir de sodio (50 mg, 2,3 mmol, 1,7 eq.) en etanol anhidro (4 ml)] se añadieron, en una atmósfera de argón, (1H-indol-3-il)-acetonitrilo (200 mg, 1,3 mmol, 1,0 eq.) y, después de 30 minutos de agitación, benzo[1,3]dioxol-5-carbaldehído (230 mg, 1,5 mmol, 1,2 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se trituró con éter dietílico y se lavó con etanol para dar el compuesto (11) como un polvo amarillo (130 mg, 35%); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz): δ (ppm): 6,12 (2H, s, 2H<sup>2''</sup>), 7,06 (1H, d, J<sub>7''-6''</sub> = 7,9 Hz, H7''), 7,16 (1H, t, J<sub>5'-4'</sub> = J<sub>5'-6'</sub> = 7,6 Hz, H5'), 7,22 (1H, t, J<sub>6'-5'</sub> = J<sub>6'-7'</sub> = 7,6 Hz, H6'), 7,43 (1H, d, J<sub>6''-7''</sub> = 7,9 Hz, H6''), 7,49 (1H, s, H7'), 7,56 (1H, s, H4''), 7,66 (1H, s, H3), 7,74 (1H, s, H2'), 8,01 (1H, d, J<sub>4'-5'</sub> = 7,6 Hz, H4''); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm): 101,6 (C2''), 103,4 (C2), 107,4 (C4''), 108,7 (C7''), 110,6 (C3'), 112,5 (C7'), 118,8 (C1), 119,4 (C4'), 120,3 (C5'), 122,3 (C6'), 123,7 (C3a'), 124,2 (C6''), 126,1 (C2'), 128,8 (C5''), 136,5 (C3), 137,1 (C7a'), 147,7 (C3a''), 148,3 (C7a''); TLC: R<sub>f</sub> = 0,60 (heptano 40/EtOAc 60); SM: ESI: m/z: 287,1 ([M-H]<sup>-</sup>), HRMS (ESI): calc. para C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: m/z = 287,0821, encontrado: 287,0831; IR ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2.212 (ν<sub>CN</sub>), 3.348 (ν<sub>N-H</sub>); P.f. 168°C.

## Ejemplo 12

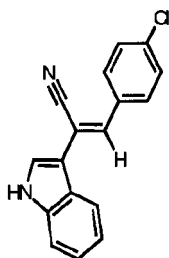
(Z)-3-(4-fluoro-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;



A una disolución de etanolato de sodio [preparada a partir de sodio (50 mg, 2,3 mmol, 1,7 eq.) en etanol anhidro (4 ml)] se añadieron, en una atmósfera de argón, (1H-indol-3-il)-acetonitrilo (200 mg, 1,3 mmol, 1,0 eq.) y, después de 30 minutos de agitación, 4-fluoro-benzaldehído (163 μl, 1,5 mmol, 1,2 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc, 95:5 a 80:20). El producto se purificó adicionalmente por filtración en almohadilla de óxido de aluminio (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para dar el compuesto (12) como un polvo amarillo (160 mg, 48%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm): 7,17 (1H, t, J<sub>5'-4'</sub> = J<sub>5'-6'</sub> = 7,7 Hz, H5'), 7,23 (1H, t, J<sub>6'-5'</sub> = J<sub>6'-7'</sub> = 7,7 Hz, H6'), 7,35 (2H, t, J<sub>3''-2''</sub> = J<sub>5''-6''</sub> = J<sub>3''-F</sub> = 8,9 Hz, H3'' y H5''), 7,50 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 7,7 Hz, H7'), 7,77 (1H, s, H3), 7,79 (1H, m, H2'), 7,96 (2H, dd, J<sub>2''-3''</sub> = J<sub>6''-5''</sub> = 8,9 Hz y J<sub>2''-F</sub> = J<sub>6''-F</sub> = 5,6 Hz, H2'' y H6''), 8,05 (1H, d, J<sub>4'-5'</sub> = 7,7 Hz, H4'), 11,71 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm): 105,6 (C2), 110,5 (C3), 112,4 (C7'), 115,8 (2C, d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 21 Hz, C3'' y C5''), 118,3 (C1), 119,5 (C4'), 120,5 (C5'), 122,5 (C6'), 123,6 (C3a'), 126,5 (C2'), 130,7 (2C, d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 8 Hz, C2'' y C6''), 131,2 (1C, d, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 3 Hz, C1''), 135,3 (C3), 137,1 (C7a'), 162,3 (1C, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 248 Hz, C4''); TLC: R<sub>f</sub> = 0,58 (heptano 50/EtOAc 50); MS: ESI: m/z: 285,1 ([M+Na]<sup>+</sup>), 317,2 ([M+Na+MeOH]<sup>+</sup>), 547,3 ([2M+Na]<sup>+</sup>); HRMS (ESI): calc. para C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>FNa: m/z = 285,0804, encontrado: 285,0807; Microanálisis: Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>F %: C 77,85; H 4,23; F 7,24; N 10,68 Encontrado %: C 77,57; H 4,15; N 10,53; IR ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2.212 (ν<sub>CN</sub>); 3.320 (ν<sub>N-H</sub>); P.f. 132°C.

## Ejemplo 13

(Z)-3-(4-cloro-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;

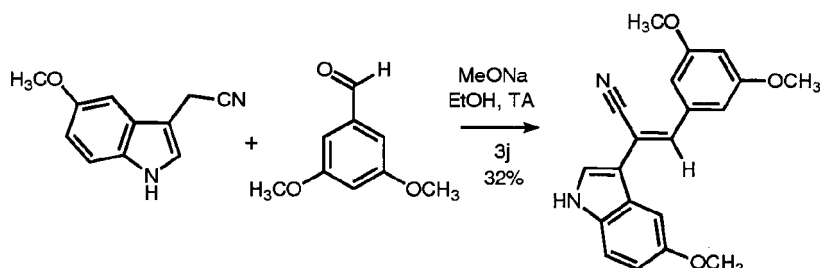


A una disolución de etanolato de sodio [preparada a partir de sodio (50 mg, 2,3 mmol, 1,7 eq.) en etanol anhidro (4 ml)] se añadieron, en una atmósfera de argón, (1H-indol-3-il)-acetonitrilo (200 mg, 1,3 mmol, 1,0 eq.) y, después de 30 minutos de agitación, 4-cloro-benzaldehído (216 mg, 1,5 mmol, 1,2 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc, 95:5 a 80:20). El residuo se trituró con éter diisopropílico y heptano para dar el compuesto (13) como un polvo amarillo (200 mg, 56%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm): 7,17 (1H, t, J<sub>5'-4'</sub> = J<sub>5'-6'</sub> = 7,5 Hz, H5'), 7,24 (1H, t, J<sub>6'-5'</sub> = J<sub>6'-7'</sub> = 7,5 Hz, H6'), 7,49 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 7,5 Hz, H7'), 7,57 (2H, d, J<sub>3''-2''</sub> = J<sub>5''-6''</sub> = 8,6 Hz, H3'' y H5''), 7,76 (1H, s, H3), 7,81 (1H, s, H2'), 7,92 (2H, d, J<sub>2''-3''</sub> = J<sub>6''-5''</sub> = 8,6 Hz, H2'' y H6''), 8,06 (1H, d, J<sub>4'-5'</sub> = 7,5 Hz, H4'),

11,74 (1H, s, H indólico);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 75,5 MHz):  $\delta$  (ppm): 106,5 (C2), 110,6 (C3'), 112,4 (C7'), 118,2 (C1), 119,5 (C4'), 120,5 (C5'), 122,1 (C6'), 123,6 (C3a'), 126,9 (C2'), 128,8 (C3'' y C5''), 130,1 (C2'' y C6''), 133,6 (C1'' y C4''), 134,8 (C3), 137,2 (C7a'); TLC: Rf = 0,64 (heptano 50/EtOAc 50); MS: ESI:  $m/z$ : 277,1 ([M-H]<sup>-</sup>); HRMS (ESI): calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClN}_2$ :  $m/z$  = 277,0533, encontrado: 277,0534; Microanálisis: Calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$ , 0,1  $\text{H}_2\text{O}$  %: C 72,78, H 4,02, Cl 12,64, N 9,99; Encontrado % C 72,54, H 4,05, N 9,39; IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2.224 ( $\nu_{\text{CN}}$ ), 3.296 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ); P.f. 140°C.

## Ejemplo 14

(Z)-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;

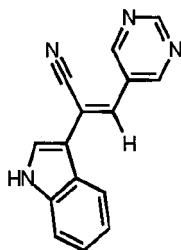


10 A una disolución de metanolato de sodio (61 mg, 1,1 mmol, 1,4 eq.) en etanol anhidro (10 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón, (5-metoxi-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (150 mg, 0,8 mmol, 1,0 eq.) y, después de 30 minutos de agitación, 2,4-dimetoxi-benzaldehído (200 mg, 1,2 mmol, 1,5 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ , 100:0 a 98:2)

15 para dar, después de trituración con éter dietílico, el compuesto (14) como un polvo amarillo (85 mg, 32%). TLC: Rf = 0,55 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  96/ $\text{EtOH}$  4); p.f.: 141°C; IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2.212 ( $\nu_{\text{CN}}$ ); 3.400 ( $\nu_{\text{N-H}}$ );  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 3,81 (6H, s, 3''-metoxi y 5''-metoxi), 3,82 (3H, s, 5'-metoxi), 6,58 (1H, s, H4''), 6,89 (1H, dd,  $J_{6'-7'} = 8,9$  Hz,  $J_{6'-4'} = 2,1$  Hz, H6'), 7,11 y 7,12 (2H, m, H2'' y H6''), 7,39 (1H, d,  $J_{7'-6'} = 8,9$  Hz, H7'), 7,44 (1H, d,  $J_{4'-6'} = 2,1$  Hz, H4'), 7,64 (1H, s, H2'), 7,74 (1H, s, H3), 11,60 (1H, s, H indólico);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 75,5 MHz):  $\delta$  (ppm): 55,8 (3''-metoxi y 5''-metoxi), 56,0 (5'-metoxi), 101,8 (C4'), 102,3 (C4''), 106,7 (C2), 107,0 (C2'' y C6''), 110,7 (C3'), 112,7 (C6'), 113,6 (C7'), 118,9 (C1), 124,5 (C3a'), 127,6 (C2'), 132,7 (C7a'), 136,5 (C3), 136,9 (C1''), 154,9 (C5'), 161,0 (C3'' y C5''); ESI-MS:  $m/z$  357,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); HRESI-MS:  $m/z$  357,1219 (calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ , 357,1205; Anal. calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ , 0,2  $\text{H}_2\text{O}$ : C, 71,08; H, 5,49; N, 8,29; O, 15,15. Encontrado: C, 70,89; H, 5,23; N, 8,34.

## Ejemplo 15

25 (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-pirimidin-5-il-acrilonitrilo;



## 1) Preparación de pirimidina-5-carbaldehído

Una disolución de 5-bromo-pirimidina (5 g, 31,4 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro (300 ml) se puso en una atmósfera de argón en un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con un termómetro de baja temperatura. La mezcla se enfrió hasta -100°C en un baño de  $\text{EtOH}/\text{N}_2(\text{l})$ . A la disolución de 5-bromopirimidina se añadió una disolución de n-BuLi en hexano (20 ml, 1,6 M, 32,5 mmol, 1,0 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a 100°C y el organolitio que se formó se atrapó con una disolución de formiato de etilo (2,7 ml, 33,5 mmol, 1,1 eq.) en THF (10 ml). La reacción se agitó durante otros 20 minutos a 100°C y se inactivó con una disolución de ácido clorhídrico en éter (17 ml, 2M, 34 mmol). Después, se retiró el baño frío y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución se concentró a presión reducida, y después se trató con agua y carbonato de sodio acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ , 60:40 a 50:50) para dar pirimidina-5-carbaldehído como cristales beige (1,2 g, 35%).

40 2) Preparación de (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-pirimidin-5-il-acrilonitrilo

A una disolución de etanolato de sodio [preparada a partir de sodio (53 mg, 2,3 mmol, 1,8 eq.) y etanol anhidro (10 ml)] se añadieron, en una atmósfera de argón, (1H-indol-3-il)-acetonitrilo (200 mg, 1,3 mmol, 1,0 eq.) y, después de 10 minutos de agitación, pirimidina-5-carbaldehído (207 mg, 1,9 mmol, 1,5 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 1:99 a 2:98). El residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto (15) como un polvo amarillo (65 mg, 21%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz): δ (ppm): 7,22 (1H, t, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 7,9 Hz, H5'), 7,27 (1H, t, J<sub>6'-5'</sub> = J<sub>6'-7'</sub> = 7,9 Hz, H6'), 7,53 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 7,9 Hz, H7'), 7,81 (1H, s, H3), 7,88 (1H, s, H2'), 8,13 (1H, d, J<sub>4'-5'</sub> = 7,9 Hz, H4'), 9,19 (1H, s, H2''), 9,25 (1H, s, H4'' y H6''), 11,87 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm): 113,9 y 114,3 (C2 y C3'), 116,5 (C7'), 121,6 (C1), 123,6 (C4'), 124,8 (C5'), 126,7 (C6'), 127,3 (C3a'), 131,9 (C2'), 132,3 (C3), 133,3 (C5''), 141,2 (C7a'), 159,8 (C4'' y C6''), 161,4 (C2''); TLC: R<sub>f</sub> = 0,47 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 96/MeOH 4); MS: ESI: *m/z*: 245,0 ([M-H]<sup>-</sup>); HRMS (ESI): calc. para C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>: *m/z* = 245,0827, encontrado: 245,0818; IR *v*<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2.219 (ν<sub>CN</sub>); P.f. 231°C.

## Ejemplo 16

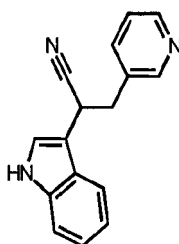
(Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-pirimidin-5-il-acrilonitrilo;



A una disolución de etanolato de sodio [preparada a partir de sodio (44 mg, 1,9 mmol, 1,8 eq.) y etanol anhidro (10 ml)] se añadieron, en una atmósfera de argón, (5-metoxi-1H-indol-3-il)-acetonitrilo 8a (200 mg, 1,1 mmol, 1,0 eq.) y, después de 10 minutos de agitación, pirimidina-5-carbaldehído (207 mg, 1,9 mmol, 1,5 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 2:98 a 3:97). El residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto (16) como un polvo amarillo (60 mg, 20%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz): δ (ppm): 3,84 (3H, s, 5'-metoxi), 6,92 (1H, dd, J<sub>6'-7'</sub> = 8,5 Hz, J<sub>6'-4'</sub> = 1,8 Hz, H6'), 7,42 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 8,5 Hz, H7'), 7,52 (1H, d, J<sub>4'-6'</sub> = 1,8 Hz, H4'), 7,74 (1H, s, H3), 7,83 (1H, s, H2'), 9,18 (1H, s, H2''), 9,24 (1H, s, H4'' y H6''), 11,74 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm): 59,6 (5'-metoxi), 106,1 (C4'), 114,0 y 114,1 (C2 y C3'), 116,4 (C6'), 117,2 (C7'), 121,6 (C1), 127,8 (C3a'), 131,9 (C3), 132,3 (C2'), 133,4 (C5''), 136,3 (C7a'), 158,6 (C5'), 159,8 (C4'' y C6''), 161,4 (C2''); TLC: R<sub>f</sub>: 0,24 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 96/MeOH 4); MS: ESI: *m/z*: 275,1 ([M-H]<sup>-</sup>); HRMS (ESI): calc. para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O: *m/z* = 275,0933, encontrado: 275,0922; IR *v*<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2.217 (ν<sub>CN</sub>); P.f. 214°C.

## Ejemplo 17

2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-propionitrilo;

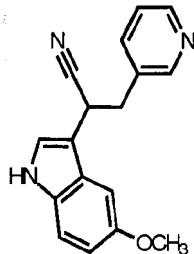


A una disolución de (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo (compuesto del ejemplo 2) (200 mg, 0,82 mmol, 1 eq.) en una mezcla de THF (3 ml) y metanol (0,6 ml) se añadió, en una atmósfera de argón, borohidruro de sodio (69 mg, 1,83 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas durante 60 minutos a 115°C y después se inactivó con salmuera después de enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y cloruro de amonio acuoso saturado, y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc, 60:40 a 20:80) para dar el compuesto (17) como un polvo beige (80 mg, 40%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz): δ (ppm): 3,32 (2H, m, 2H3), 4,77 (1H, t, J<sub>2-3</sub> = 7,3 Hz, H2), 7,07 (1H, t, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 7,9 Hz, H5'), 7,33 (2H, m, H2' y H5''), 7,41 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 7,9 Hz, H7'), 7,70 (2H, d, J<sub>4'-5'</sub> = 7,9 Hz, J<sub>4'-5''</sub> = 7,9 Hz, H4' y H4''), 7,45 (2H, m, H2'' y H6''), 11,17 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm): 29,4 (C2), 35,7 (C3), 108,1 (C3'), 111,9 (C7'), 118,3 (C4'), 119,1 (C5'), 121,0 (C1), 121,7 (C6'), 123,3 (C5''), 123,8 (C2'), 125,1 (C3a'), 133,1 (C3''), 136,3 (C7a'), 136,7 (C4''), 148,0 (C6''), 150,2 (C2''). TLC: R<sub>f</sub>: 0,15 (heptano 30/EtOAc 70). SM: ESI: *m/z*: 248,1 ([M+H]<sup>+</sup>); HRMS (ESI): calc. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>: *m/z* = 248,1188, encontrado: 248,1195; IR *v*<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>):

$\nu$ ): 2.239 (v<sub>CN</sub>); P.f. 138°C.

## Ejemplo 18

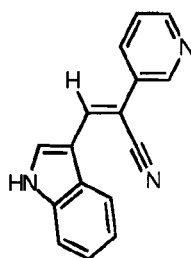
2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-propionitrilo;



5 A una disolución de (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo (compuesto del ejemplo 4) (150 mg, 0,55 mmol, 1 eq.) en una mezcla de THF (6 ml) y metanol (1,2 ml) se añadió, en una atmósfera de argón, borohidruro de sodio (69 mg, 1,83 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 60°C. Se añadió una segunda cantidad de borohidruro de sodio (1 eq.) después de agitar durante 19 horas. La reacción se siguió durante 22 horas (41 horas en total) a 60°C y después, se inactivó con salmuera después de enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y cloruro de amonio acuoso saturado, y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc, 60:40 a 20:80) para dar el compuesto (18) como un polvo beige (115 mg, 75%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm): 3,31 (2H, m, 2H3), 3,77 (3H, s, 5'-metoxi), 4,77 (1H, t, J<sub>2-3</sub> = 7,5 Hz, H2), 6,78 (1H, dd, J<sub>6-7</sub> = 8,8 Hz, J<sub>6-4'</sub> = 2,4 Hz, H6'), 7,12 (1H, d, J<sub>4'-6'</sub> = 2,4 Hz, H4'), 7,28 (1H, s, H2), 7,29 (1H, d, J<sub>7-6'</sub> = 8,8 Hz, H7'), 7,32 (1H, dd, J<sub>5'-4''</sub> = 7,8 Hz, J<sub>5'-6''</sub> = 4,8 Hz, H5''), 7,69 (1H, dt, J<sub>4''-5''</sub> = 7,8 Hz, J<sub>4''-2''</sub> = J<sub>4''-6''</sub> = 2,1 Hz, H4''), 8,45 (2H, m, H2'' y H6''), 11,01 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm): 29,24 (C2), 35,64 (C3), 55,4 (5'-metoxi), 100,1 (C4'), 107,9 (C3'), 111,8 (C6'), 112,6 (C7'), 121,0 (C1), 123,3 (C5''), 124,3 (C2'), 125,5 (C3a'), 131,3 (C7a'), 133,1 (C3''), 136,7 (C4''), 148,0 (C6''), 150,3 (C2''), 153,4 (C5'). TLC: Rf: 0,13 (heptano 30/EtOAc 70). MS: ESI: m/z: 278,1 ([M+H]<sup>+</sup>), 300,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); HRMS (ESI): calc. para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O: m/z = 278,1293, encontrado: 278,1304; IR ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2.237 (v<sub>CN</sub>). P.f. 129°C.

## Ejemplo 19

(Z)-3-(1H-indol-3-il)-2-piridin-3-il-acrilonitrilo;

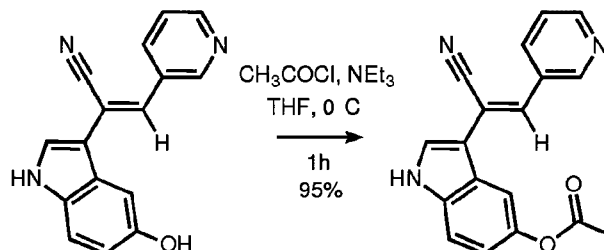


25 A una disolución de etanolato de sodio [preparada a partir de sodio (64 mg, 2,8 mmol, 1,6 eq.) en etanol anhidro (15 ml)] se añadieron, en una atmósfera de argón, piridin-3-il-acetonitrilo (235 μl, 2,2 mmol, 1,6 eq.) y, después de 10 minutos de agitación, 1H-indol-3-carbaldehído (200 mg, 1,4 mmol, 1,0 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron piridina-3-acetonitrilo (1,0 eq.) y sodio (1,5 eq.) después de agitar durante 21 h, y sólo sodio (1,5 eq.) después de agitar durante 47 horas. La reacción se siguió durante 89 horas (136 horas en total) a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida, y el producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 1:99 a 3:97). El residuo se trituró con diclorometano para dar el compuesto (19) como un polvo amarillo (230 mg, 68%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm): 7,20 (1H, t, J<sub>5'-6'</sub> = J<sub>5'-4'</sub> = 7,2 Hz, H5'), 7,25 (1H, t, J<sub>6'-5'</sub> = J<sub>6'-7'</sub> = 7,2 Hz, H6'), 7,49 (1H, J<sub>5''-4''</sub> = 8,1 Hz, J<sub>5''-6''</sub> = 4,8 Hz, H5''), 7,53 (1H, d, J<sub>7-6'</sub> = 7,2 Hz, H7'), 8,11 (1H, d, J<sub>4'-5'</sub> = 7,2 Hz, H4'), 8,16 (1H, d, J<sub>4''-5''</sub> = 8,1 Hz, H4''), 8,37 (1H, s, H), 8,42 (1H, s, H2'), 8,54 (dd, J<sub>6''-5''</sub> = 4,8 Hz, J<sub>6''-4''</sub> = 1,4 Hz, H6''), 8,99 (d, J<sub>2''-4''</sub> = 2,4 Hz, H2''), 12,06 (1H, s, H indólico). <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm): 98,9 (C3'), 110,8 (C2), 112,3 (C7'), 118,9 (C4'), 119,3 (C1), 120,8 (C5'), 122,9 (C6'), 123,8 (C5''), 127,2 (C3a'), 127,7 (C2'), 130,4 (C3''), 132,2 (C4''), 135,8 (C7a'), 136,2 (C3), 146,0 (C2''), 148,5 (C6''). TLC: Rf: 0,32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 98/MeOH 2). MS: ESI: 244,0 [M-H]<sup>-</sup> HRMS (ESI): calc. para C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>: m/z = 244,0875, encontrado: 244,0880. Microanálisis: Calc. para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub> 0,1 H<sub>2</sub>O %: C 77,78, H 4,57; N 17,01 Encontrado %: C 77,71; H 4,73; N 17,16; IR ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2.205 (v<sub>CN</sub>). P.f. 189°C.

## Ejemplo 20

3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-ilacetato;

El 3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-ilacetato puede prepararse según el esquema a continuación.



1) Preparación de (Z)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo

5 A una mezcla de (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo (compuesto del ejemplo 4) (175 mg, 0,6 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano anhidro (2 ml) enfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  (baño de hielo seco/etanol) se añadió, en una atmósfera de argón, una disolución de tribromuro de boro 1M en diclorometano (2 ml, 2,0 mmol, 3,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se inactivó con etanol. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5 a 93:7) para dar (Z)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo como un polvo amarillo (150 mg, 91%).

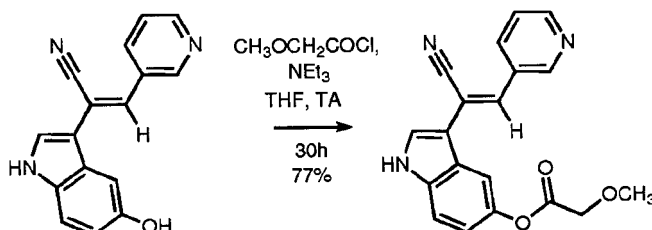
2) Preparación de 3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-ilacetato

15 A una disolución de (Z)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo (100 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro (10 ml) mantenida a  $0^{\circ}\text{C}$  se añadieron, en una atmósfera de argón, trietilamina (58  $\mu\text{l}$ , 0,42 mmol, 1,1 eq.) y, después de 20 minutos de agitación, cloruro de acetilo (30  $\mu\text{l}$ , 0,42 mmol, 1,1 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora, y después se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, y después se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ , 98:2 a 92:8) para dar, después de trituración con éter dietílico, el compuesto (20) como un polvo amarillo (110 mg, 95%). TLC: Rf: 0,30 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  96/EtOH 4); pf:  $228^{\circ}\text{C}$ ; IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1.754 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 2.218 ( $\nu_{\text{CN}}$ );  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 2,30 (3H, s,  $\text{CH}_3$  del acetilo), 7,01 (1H, dd,  $J_{6-7} = 8,9$  Hz,  $J_{6-4} = 1,9$  Hz, H6), 7,51 (1H, d,  $J_{7-6} = 8,9$  Hz, H7), 7,54 (1H, dd,  $J_{5''-4''} = 8,1$  Hz,  $J_{5''-6''} = 4,9$  Hz, H5''), 7,77 (1H, s, H3), 7,81 (1H, d,  $J_{4-6} = 1,9$  Hz, H4), 7,91 (1H, s, H2), 8,33 (1H, d,  $J_{4''-5''} = 8,1$  Hz, H4''), 8,59 (1H, d,  $J_{6''-5''} = 4,9$  Hz, H6''), 8,99 (1H, d,  $J_{2''-4''} = 1,3$  Hz, H2''), 11,90 (1H, s, H indólico);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 75,5 MHz):  $\delta$  (ppm): 21,4 ( $\text{CH}_3$  del acetilo), 108,2 (C2'), 111,1 (C3), 112,5 (C6), 113,4 (C7), 117,8 (C4), 118,4 (C1'), 124,0 (C3a'), 124,1 (C5''), 129,0 (C2), 131,2 (C3''), 133,3 (C3'), 135,1 (C4''), 135,5 (C7a'), 145,5 (C5), 150,1 (C6''), 150,5 (C2''), 170,3 (CO del acetilo); ESI-MS:  $m/z$  304,1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 326,1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); HRESI-MS:  $m/z$  304,1091 (calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ , 304,1086), 326,0895 (calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ , 326,0905); Anal. calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ , 0,2  $\text{H}_2\text{O}$ : C, 70,44; H, 4,40; N, 13,69; O, 11,47. Encontrado: C, 70,51; H, 4,43; N, 13,43.

30 Ejemplo 21

3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-metoxiacetato;

El 3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-metoxiacetato puede prepararse según el esquema a continuación.



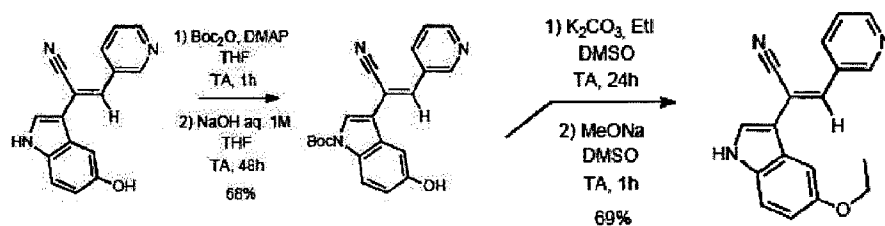
35 A una disolución de (Z)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo (véase el ejemplo 20) (80 mg, 0,31 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro (10 ml) mantenida a  $0^{\circ}\text{C}$  se añadieron, en una atmósfera de argón, trietilamina (94  $\mu\text{l}$ , 0,68 mmol, 2,2 eq.) y, después de 20 minutos de agitación, cloruro de 2-metoxiacetilo (62  $\mu\text{l}$ , 0,68 mmol, 2,2 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 horas, y después se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, y después se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc, 60:40 a 30:70) para dar, después de trituración con éter dietílico, el compuesto (21) como un polvo amarillo (80 mg,

77%). Pf: 184°C; IR  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1.766 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 2.218 ( $\nu_{\text{CN}}$ ); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 3,41 (3H, s, CH<sub>3</sub> del metoxi), 4,37 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7,05 (1H, dm,  $J_{6-7} = 8,9$  Hz, H6), 7,53 (1H, d,  $J_{7-6} = 8,9$  Hz, H7), 7,55 (1H, m, H5''), 7,77 (1H, s, H3), 7,85 (1H, m, H4), 7,92 (1H, s, H2), 8,32 (1H, dm,  $J_{4''-5''} = 8,1$  Hz, H4''), 8,59 (1H, d,  $J_{6'-5'} = 4,9$  Hz, H6''), 8,98 (1H, s, H2''), 11,93 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz):  $\delta$  (ppm): 59,1 (CH<sub>2</sub>), 69,5 (CH<sub>3</sub> del metoxi), 108,2 (C2'), 111,1 (C3), 112,4 (C6), 113,5 (C7), 117,6 (C4), 118,4 (C1'), 124,1 (C3a'), 124,2 (C5''), 129,1 (C2), 133,4 (C3''), 133,4 (C3'), 135,2 (C4''), 135,6 (C7a'), 144,9 (C5), 150,2 (C6''), 150,4 (C2''), 170,1 (CO del acetilo); ESI-MS:  $m/z$  334,1 ([M+H]<sup>+</sup>), 356,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); HRESI-MS:  $m/z$  356,1023 (calc. para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na, 356,1011).

## Ejemplo 22

(Z)-2-(5-etoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;

- 10 El (Z)-2-(5-etoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo puede prepararse según el esquema a continuación.



## 1) Preparación de 3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-5-hidroxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

- A una disolución de (Z)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo (véase el ejemplo 20) (850 mg, 3,3 mmol, 1,0 eq.) y (Boc)<sub>2</sub>O (1,53 ml, 7,2 mmol, 2,2 eq.) en THF anhidro (60 ml) se añadió, en una atmósfera de argón, DMAP (80 mg, 0,65 mmol, 0,2 eq.). La mezcla se agitó durante 1 hora, y después se inactivó con disolución acuosa de bicarbonato. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se evaporó. Al residuo recogido en THF (30 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y después se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó y se secó con MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH, 98:2 a 96:4) para dar 3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-5-hidroxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo como motas amarillas (800 mg, 68%).

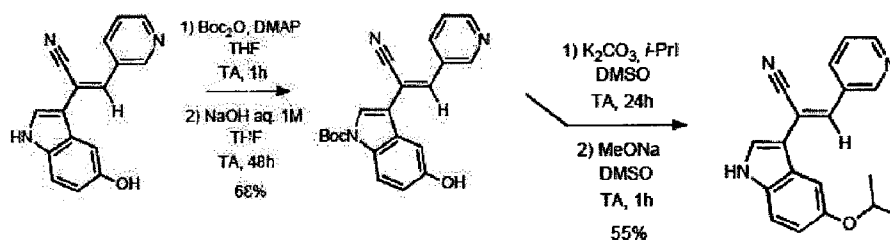
## 2) Preparación de (Z)-2-(5-etoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo

- A una disolución de 3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-5-hidroxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,30 mmol, 1,0 eq.) y yoduro de etilo (32  $\mu$ l, 0,40 mmol, 1,3 eq.) en DMSO (8 ml) se añadió carbonato de potasio (100 mg, 0,73 mmol, 2,4 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas antes de añadirse metanolato de sodio (41 mg, 0,75 mmol, 2,5 eq.). La reacción se siguió a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc, 60:40 a 40:60) para dar, después de trituración con éter dietílico, el compuesto (22) como un polvo amarillo (60 mg, 69%). Pf: 196°C; IR  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2.216 ( $\nu_{\text{CN}}$ ); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 1,36 (3H, t,  $J_{9-8} = 7,0$  Hz, 3H9'), 4,10 (2H, q,  $J_{8-9} = 7,0$  Hz, 2H8'), 6,90 (1H, dd,  $J_{6'-7'} = 8,9$  Hz,  $J_{6'-4'} = 2,1$  Hz, H6'), 7,40 (1H, d,  $J_{7-6} = 8,9$  Hz, H7'), 7,48 (1H, d,  $J_{4'-5'} = 2,1$  Hz, H4'), 7,54 (1H, dd,  $J_{5'-4''} = 7,9$  Hz,  $J_{5'-6''} = 4,7$  Hz, H5''), 7,74 (1H, s, H3), 7,78 (1H, s, H2'), 8,32 (1H, d,  $J_{4''-5''} = 8,1$  Hz, H4''), 8,58 (1H, dd,  $J_{6''-5''} = 4,8$  Hz,  $J_{6''-4''} = 1,6$  Hz, H6''), 8,98 (1H, d,  $J_{2''-4''} = 2,3$  Hz, H2''), 11,65 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz):  $\delta$  (ppm): 15,3 (C9'), 64,1 (C8'), 103,3 (C4'), 108,7 (C2), 110,6 (C3'), 113,3 (C6'), 113,6 (C7'), 118,6 (C1), 124,1 (C5''), 124,5 (C3a'), 128,1 (C2'), 131,4 (C3''), 132,7 (C3 y C7a'), 135,1 (C4''), 150,0 (C6''), 150,4 (C2''), 154,2 (C5'); ESI-MS:  $m/z$  290,1 ([M+H]<sup>+</sup>), 312,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); HRESI-MS:  $m/z$  290,1293 (calc. para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O, 290,1293).

## 40 Ejemplo 23

(Z)-2-(5-isopropoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;

El (Z)-2-(5-isopropoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo puede prepararse según el esquema a continuación.

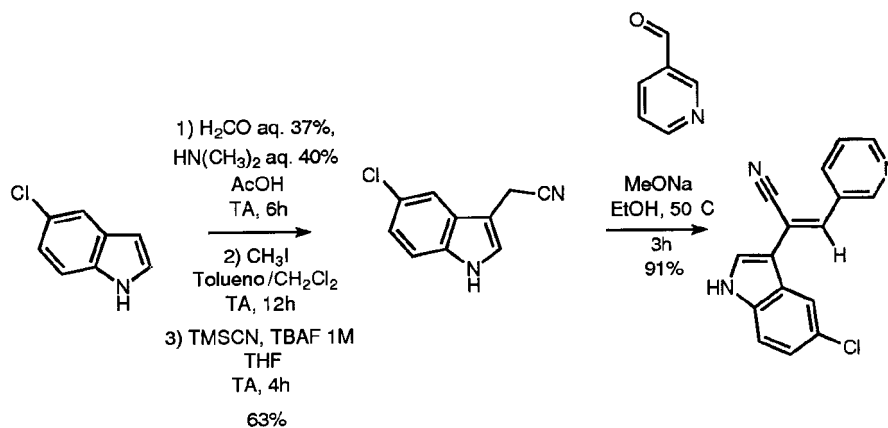


A una disolución de 3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-5-hidroxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (véase el ejemplo 22) (110 mg, 0,30 mmol, 1,0 eq.) y yoduro de isopropilo (40  $\mu$ l, 0,40 mmol, 1,3 eq.) en DMSO (8 ml) se añadió carbonato de potasio (100 mg, 0,73 mmol, 2,4 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas antes de añadirse metanolato de sodio (41 mg, 0,75 mmol, 2,5 eq.). La reacción se siguió a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, y después se secó sobre  $MgSO_4$ . El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc, 60:40 a 40:60) para dar, después de trituración con éter dietílico, el compuesto (23) como un polvo amarillo (50 mg, 55%). TLC:  $R_f$  = 0,25 (heptano 40/EtOAc 60); pf: 211°C; IR  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2.218 ( $\nu_{CN}$ ); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 1,29 (6H, d,  $J_{9'-8'} = J_{9''-8''} = 6,1$  Hz, 3H9' y 3H10'), 4,65 (1H, h,  $J_{8'-9'} = J_{8''-9''} = 6,1$  Hz, H8'), 6,90 (1H, dd,  $J_{6'-7'} = 8,9$  Hz,  $J_{6'-4'} = 2,1$  Hz, H6'), 7,39 (1H, d,  $J_{7'-6'} = 8,9$  Hz, H7'), 7,51 (1H, d,  $J_{4'-6'} = 2,1$  Hz, H4'), 7,54 (1H, dd,  $J_{5''-4''} = 7,9$  Hz,  $J_{5''-6''} = 4,9$  Hz, H5''), 7,73 (1H, s, H3), 7,79 (1H, s, H2'), 8,32 (1H, d,  $J_{4''-5''} = 7,9$  Hz, H4''), 8,59 (1H, dd,  $J_{6''-5''} = 4,9$  Hz,  $J_{6''-4''} = 1,2$  Hz, H6''), 8,98 (1H, d,  $J_{2''-4''} = 1,6$  Hz, H2''), 11,64 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz):  $\delta$  (ppm): 22,5 (C9' y C10'), 70,7 (C8'), 105,9 (C4'), 108,7 (C2), 110,6 (C3'), 113,6 (C6'), 114,6 (C7'), 118,6 (C1), 124,1 (C5''), 124,6 (C3a'), 128,1 (C2'), 131,4 (C3''), 132,7 (C3), 132,9 (C7a'), 135,1 (C4''), 150,0 (C6''), 150,4 (C2''), 152,9 (C5'); ESI-MS:  $m/z$  304,1 ([M+H]<sup>+</sup>), 326,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); HRESI-MS:  $m/z$  304,1448 (calc. para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O, 304,1450).

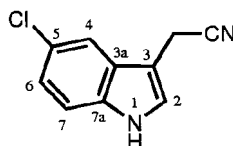
## Ejemplo 24

(Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;

El (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo puede prepararse según el esquema a continuación.



1) Preparación de (5-cloro-1H-indol-3-il)-acetonitrilo



A una disolución de 5-cloroindol (1,0 g, 6,8 mmol, 1,0 eq.) en una mezcla de ácido acético (2 ml) y agua (1 ml) se añadieron, a 0°C, formaldehído (720  $\mu$ l, 37% en H<sub>2</sub>O, 8,9 mmol, 1,3 eq.) y dimetilamina (1,23 ml, 40% en H<sub>2</sub>O, 10,9 mmol, 1,7 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después se inactivó con hielo e hidróxido de sodio acuoso 5 M. La mezcla se extrajo con diclorometano y después la capa orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  y se evaporó parcialmente. A la disolución se añadieron gramina en diclorometano (20 ml), en una atmósfera de argón, tolueno anhidro (40 ml) y yoduro de metilo (824  $\mu$ l, 13,2 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se concentró a presión reducida. Al residuo recogido en THF anhidro (60 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón, TMSCN (1,25 ml, 9,9 mmol, 1,5 eq.) y TBAF (19,9 ml, 1M, 19,9 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró a presión reducida. El



producto bruto se recogió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con disolución acuosa de bicarbonato y después se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo por filtración en almohadilla de gel de sílice (eluyente: EtOAc) para dar (5-cloro-1H-indol-3-il)-acetonitrilo como un sólido beige (0,80 g, 63%).

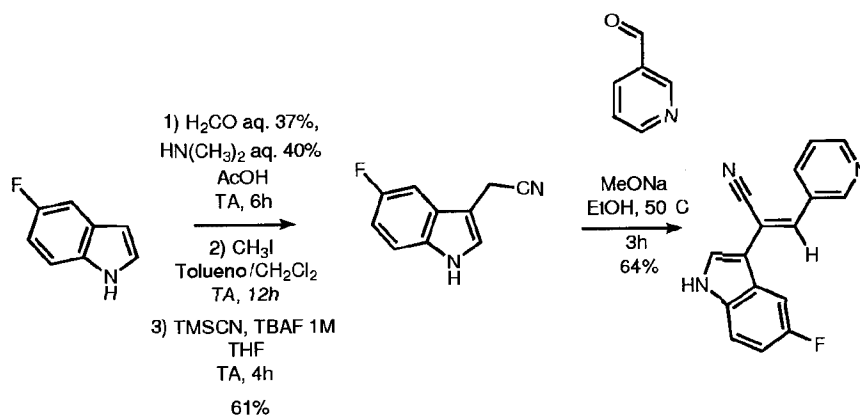
## 2) Preparación de (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo

- 5 A una disolución de metanolato de sodio (213 mg, 3,9 mmol, 1,5 eq.) en etanol anhidro (40 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón, (5-cloro-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (500 mg, 2,6 mmol, 1,0 eq.) y, después de 30 minutos de agitación, piridina-3-carbaldehído (493  $\mu\text{l}$ , 5,3 mmol, 2,0 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después el disolvente se retiró a presión reducida y el producto bruto se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ , 98:2 a 93:7) para dar el compuesto (24) como un polvo amarillo (670 mg, 91%). TLC:  $R_f = 0,30$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  96/EtOH 4); IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2.217 ( $\nu_{\text{CN}}$ );  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 7,26 (1H, d,  $J_{6-7} = 8,9$  Hz, H6'), 7,53 (1H, d,  $J_{7-6'} = 8,9$  Hz, H7'), 7,55 (1H, m, H5''), 7,84 (1H, s, H3), 7,93 (1H, s, H2'), 8,13 (1H, s, H4'), 8,34 (1H, d,  $J_{4'-5''} = 7,9$  Hz, H4''), 8,60 (1H, d,  $J_{6''-5''} = 4,7$  Hz, H6''), 9,00 (1H, s, H2''), 11,99 (1H, s, H indólico);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 75,5 MHz):  $\delta$  (ppm): 107,8 (C2), 110,7 (C3'), 114,5 (C7'), 118,4 (C1), 119,3 (C4'), 123,2 (C6''), 124,1 (C5''), 125,0 (C3a'), 125,9 (C5'), 129,2 (C2'), 131,2 (C3''), 134,1 (C3), 135,2 (C4''), 136,2 (C7a'), 150,2 (C6''), 150,5 (C2''); ESI-MS:  $m/z$  280,1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); HRESI-MS:  $m/z$  280,0641 (calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3^{35}\text{Cl}$ , 280,0642); Anal. cal. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClN}_3$ , 0,2  $\text{H}_2\text{O}$ : C, 67,83; H, 3,70; N, 14,83. Encontrado: C, 67,88; H, 3,64; N, 14,91.

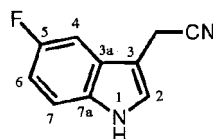
## 20 Ejemplo 25

(Z)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;

El (Z)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo puede prepararse según el esquema a continuación:



## 1) Preparación de (5-fluoro-1H-indol-3-il)-acetonitrilo



- 25 A una disolución de 5-fluoroindol (0,9 g, 6,8 mmol, 1,0 eq.) en una mezcla de ácido acético (2 ml) y agua (1 ml) se añadieron, a  $0^\circ\text{C}$ , formaldehído (720  $\mu\text{l}$ , 37% en  $\text{H}_2\text{O}$ , 8,9 mmol, 1,3 eq.) y dimetilamina (1,23 ml, 40% en  $\text{H}_2\text{O}$ , 10,9 mmol, 1,7 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después se inactivó con hielo e hidróxido de sodio acuoso 5 M. La mezcla se extrajo con diclorometano y después la capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó parcialmente. A la disolución se añadieron gramina en diclorometano (20 ml), en una atmósfera de argón, tolueno anhidro (40 ml) y yoduro de metilo (824  $\mu\text{l}$ , 13,2 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se concentró a presión reducida. Al residuo recogido en THF anhidro (60 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón,  $\text{TMSCN}$  (1,25 ml, 9,9 mmol, 1,5 eq.) y TBAF (19,9 ml, 1M, 19,9 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró a presión reducida. El producto bruto se recogió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con disolución acuosa de bicarbonato y después se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 80:20 a 40:60) para dar (5-fluoro-1H-indol-3-il)-acetonitrilo como un aceite beige (0,70 g, 61%).

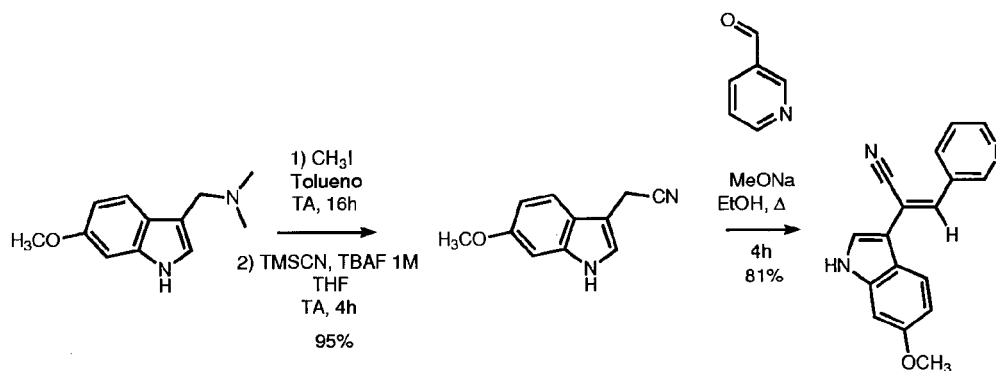
## 2) Preparación de (Z)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo

A una disolución de metanolato de sodio (233 mg, 4,3 mmol, 1,5 eq.) en etanol anhidro (40 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón, (5-fluoro-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (500 mg, 2,9 mmol, 1,0 eq.) y, después de 30 minutos de agitación, piridina-3-carbaldehído (539  $\mu$ l, 5,7 mmol, 2,0 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se calentó a 50°C durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después el disolvente se retiró a presión reducida y el producto bruto se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$  y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente:  $CH_2Cl_2/EtOH$ , 98:2 a 95:5) para dar el compuesto (25) como un polvo amarillo (480 mg, 64%). TLC:  $R_f = 0,35$  ( $CH_2Cl_2/EtOH$  4); IR  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 2.215 ( $\nu_{CN}$ );  $^1H$  NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 7,11 (1H, td,  $J_{6'-7'} = J_{6'-F} = 9,0$  Hz,  $J_{6'-4'} = 2,1$  Hz, H6'), 7,49 a 7,56 (2H, m, H7' y H5''), 7,79 (1H, s, H3), 7,90 (1H, m, H4'), 7,91 (1H, s, H2''), 8,34 (1H, d,  $J_{4''-5''} = 8,1$  Hz, H4''), 8,59 (1H, dd,  $J_{6''-5''} = 4,7$  Hz,  $J_{6''-4''} = 1,3$  Hz, H6''), 9,01 (1H, d,  $J_{2''-4''} = 1,9$  Hz, H2''), 11,89 (1H, s, H indólico);  $^{13}C$  NMR (DMSO, 75,5 MHz):  $\delta$  (ppm): 105,3 (1C, d,  $^2J_{C-F} = 25$  Hz, C4'), 108,1 (C2), 111,3 (1C, d,  $^2J_{C-F} = 27$  Hz, C6'), 114,1 (1C, d,  $^3J_{C-F} = 10$  Hz, C7'), 118,4 (C1), 124,1 (C3a' y C5''), 129,5 (C2'), 131,2 (C3''), 133,3 (C3), 134,4 (C7a'), 135,1 (C4''), 150,1 (C6''), 150,5 (C2''), 158,3 (1C, d,  $^1J_{C-F} = 233$  Hz, C5'); ESI-MS:  $m/z$  264,1 ( $[M+H]^+$ ); HRESI-MS:  $m/z$  264,0940 (calc. para  $C_{16}H_{11}N_3F$ , 264,0937).

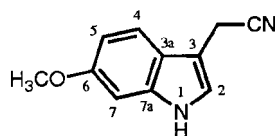
## Ejemplo 26

(Z)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;

El (Z)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo puede prepararse según el esquema a continuación:



20 1) Preparación de (6-metoxi-1H-indol-3-il)-acetonitrilo



A una disolución de 6-metoxigramina (1,0 g, 4,9 mmol, 1,0 eq.) en una mezcla de diclorometano anhidro (16 ml) y tolueno (30 ml) se añadió, en una atmósfera de argón, yoduro de metilo (610  $\mu$ l, 9,8 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentró a presión reducida. Al residuo recogido en THF anhidro (40 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón, TMSCN (920  $\mu$ l, 7,3 mmol, 1,5 eq.) y TBAF (14,7 ml, 1M, 14,7 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró a presión reducida. El producto bruto se recogió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con disolución acuosa de bicarbonato y después se secó sobre  $MgSO_4$ . El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente:  $EtOAc$ ) para dar (6-metoxi-1H-indol-3-il)-acetonitrilo como un polvo beige (0,87 g, 95%). P.f.: 100°C.

2) Preparación de (Z)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo

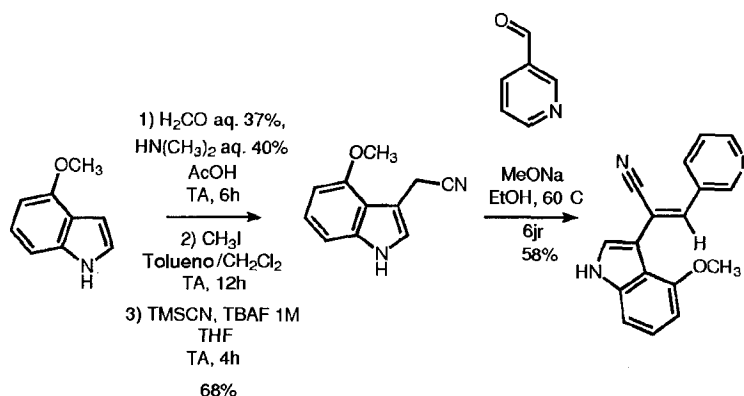
A una disolución de metanolato de sodio (300 mg, 5,6 mmol, 2,1 eq.) en etanol anhidro (40 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón, (6-metoxi-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (500 mg, 2,7 mmol, 1,0 eq.) y piridina-3-carbaldehído (379  $\mu$ l, 4,0 mmol, 1,5 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después el disolvente se retiró a presión reducida y el producto bruto se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$  y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente:  $CH_2Cl_2/EtOH$ , 98:2 a 96:4) para dar el compuesto (26) como un polvo amarillo (600 mg, 81%). TLC:  $R_f = 0,25$  ( $CH_2Cl_2/EtOH$  4); IR  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 2.216 ( $\nu_{CN}$ );  $^1H$  NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 3,81 (3H, s, 6'-metoxi), 6,90 (1H, dd,  $J_{5'-4'} = 8,7$  Hz,  $J_{5'-7'} = 1,9$  Hz, H5'), 6,99 (1H, d,  $J_{7'-5'} = 1,9$  Hz, H7'), 7,54 (1H, dd,  $J_{5''-4''} = 7,9$  Hz,  $J_{5''-6''} = 4,9$  Hz, H5''), 7,70 (1H, s, H2'), 7,77 (1H, s, H3), 7,99 (1H, d,  $J_{4'-5'} = 8,7$  Hz, H4'), 8,33 (1H, d,  $J_{4''-5''} = 7,9$  Hz, H4''), 8,58 (1H, d,  $J_{6''-5''} = 4,9$  Hz, H6''), 8,98 (1H, d,  $J_{2''-4''} = 1,7$  Hz, H2''), 11,58 (1H, s, H indólico);  $^{13}C$  NMR (DMSO, 75,5

MHz):  $\delta$  (ppm): 55,2 (6'-metoxi), 95,3 (C4'), 108,2 (C2), 110,7 (C5' y C3'), 117,7 y 118,0 (C1 y C5''), 120,4 (C4'), 123,6 (C5''), 126,2 (C2'), 130,8 (C3''), 131,8 (C3), 134,5 (C4''), 138,3 (C7a'), 149,5 (C6''), 149,9 (C2''), 156,3 (C5'); ESI-MS:  $m/z$  276,1 ( $[M+H]^+$ ); HRESI-MS:  $m/z$  276,1133 (calc. para  $C_{17}H_{14}N_3O$ , 276,1137); Anal. calc. para  $C_{17}H_{13}N_3O$ , 0,1  $H_2O$ : C, 73,68; H, 4,80; N, 15,16. Encontrado: C, 73,41; H, 4,97; N, 14,98.

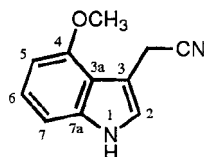
## 5 Ejemplo 27

(Z)-2-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;

El (Z)-2-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo puede prepararse según el esquema a continuación:



### 1) Preparación de (4-metoxi-1H-indol-3-il)-acetonitrilo



10 A una disolución de 4-metoxiindol (1,0 g, 6,8 mmol, 1,0 eq.) en una mezcla de ácido acético (2 ml) y agua (1 ml) se añadieron, a 0°C, formaldehído (720  $\mu$ l, 37% en  $H_2O$ , 8,9 mmol, 1,3 eq.) y dimetilamina (1,23 ml, 40% en  $H_2O$ , 10,9 mmol, 1,6 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después se inactivó con hielo e hidróxido de sodio acuoso 5 M. La mezcla se extrajo con diclorometano y después la capa orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  y se evaporó parcialmente. A la disolución se añadieron glicina en diclorometano (20 ml), en una atmósfera de argón, tolueno anhidro (40 ml) y yoduro de metilo (845  $\mu$ l, 13,6 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se concentró a presión reducida. Al residuo recogido en THF anhidro (60 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón, TMSCN (1,28 ml, 10,2 mmol, 1,5 eq.) y TBAF (20,4 ml, 1M, 20,4 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró a presión reducida. El producto bruto se recogió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con disolución acuosa de bicarbonato y después se secó sobre  $MgSO_4$ . El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo por filtración en almohadilla de gel de sílice (eluyente: EtOAc) para dar (4-metoxi-1H-indol-3-il)-acetonitrilo como un sólido beige (0,80 g, 68%).

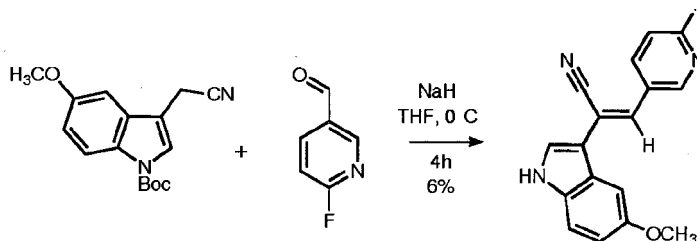
### 2) Preparación de (Z)-2-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo

25 A una disolución de metanolato de sodio (261 mg, 4,8 mmol, 1,5 eq.) en etanol anhidro (40 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón, (4-metoxi-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (600 mg, 3,2 mmol, 1,0 eq.) y, después de 30 minutos de agitación, piridina-3-carbaldehído (908  $\mu$ l, 9,7 mmol, 3,0 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se calentó a 60°C. Se añadieron varias cantidades de metanolato de sodio (4 x 1,0 eq.) y piridina-3-carbaldehído (4 x 1,0 eq.) después de agitar durante 24, 48, 72 y 96 horas respectivamente. La reacción se siguió durante 2 días (6 días en total) a 60°C y después se retiró el disolvente a presión reducida y el producto bruto se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$  y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente:  $CH_2Cl_2/EtOH$ , 98:2 a 97:3) para dar, después de trituration con éter dietílico, el compuesto (27) como un polvo amarillo (510 mg, 58%). TLC: Rf = 0,30 ( $CH_2Cl_2$  96/ $EtOH$  4); pf: 177°C;  $^1H$  NMR (DMSO, 500 MHz):  $\delta$  (ppm): 3,90 (3H, s, 4'-metoxi), 6,66 (1H, d,  $J_{5'-6'} = 7,9$  Hz, H5'), 7,07 (1H, d,  $J_{7'-6'} = 7,9$  Hz, H7'), 7,14 (1H, t,  $J_{6'-5'} = J_{6'-7'} = 7,9$  Hz, H6'), 7,55 (1H, dd,  $J_{5''-4''} = 7,9$  Hz,  $J_{5''-6''} = 4,9$  Hz, H5''), 7,62 (1H, s, H2'), 7,78 (1H, s, H3), 8,31 (1H, d,  $J_{4''-5''} = 7,9$  Hz, H4''), 8,59 (1H, d,  $J_{6''-5''} = 4,9$  Hz, H6''), 8,91 (1H, s, H2''), 11,67 (1H, s, H indólico);  $^{13}C$  NMR (DMSO, 75,5 MHz):  $\delta$  (ppm): 55,6 (4'-metoxi), 101,4 (C5'), 106,0 (C7'), 108,6 (C2), 111,9 (C3'), 114,7 (C3a'), 119,1 (C1), 124,1 (C5''), 124,3 (C6''), 126,6 (C2'), 131,1 (C3''), 134,9 (C4''), 138,0 (C3), 139,0 (C7a'), 150,3 (C6''), 150,4 (C2''), 153,7 (C4'); ESI-MS:  $m/z$  276,1 ( $[M+H]^+$ ); 298,1 ( $[M+Na]^+$ ); HRESI-MS:  $m/z$  276,1137 (calc. para  $C_{17}H_{14}N_3O$ , 276,1137).

## Ejemplo 28

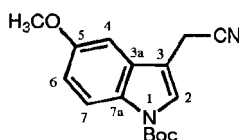
(Z)-3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;

El (Z)-3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo puede prepararse según el esquema a continuación.



5

1) Preparación de 3-(cianometil)-5-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



10

A una disolución de (5-metoxi-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (2,0 g, 11,0 mmol, 1,0 eq.) y (Boc)<sub>2</sub>O (3,42 ml, 16,0 mmol, 1,5 eq.) en diclorometano anhidro (150 ml) se añadió, en una atmósfera de argón, DMAP (66 mg, 0,54 mmol, 0,05 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se inactivó con disolución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se evaporó para dar 3-(cianometil)-5-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo como un polvo blanco (3,2 g, cuantitativo). Pf: 130°C.

2) Preparación de (Z)-3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo

15

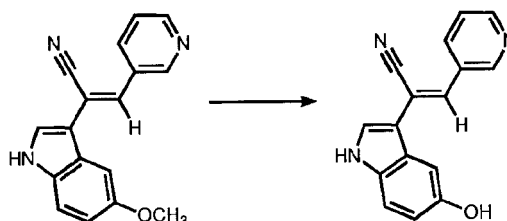
A una disolución de 3-(cianometil)-5-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (719 mg, 2,51 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro (30 ml) se añadió, en una atmósfera de argón, NaH (106 mg, 80%, 3,52 mmol, 1,4 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se enfrió hasta 0°C antes de la adición de 6-fluoro-piridina-3-carbaldehído (440 mg, 3,52 mmol, 1,4 eq.) en THF anhidro (6 ml). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 horas, y después se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 4 horas y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH, 98:2) para dar, después de trituración con éter dietílico, el compuesto (28) como un polvo amarillo (45 mg, 6%). IR  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2.215 ( $\nu_{\text{CN}}$ ); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 3,84 (3H, s, 5'-metoxi), 6,91 (1H, dd,  $J_{6'-7'} = 8,9$  Hz,  $J_{6'-4'} = 2,1$  Hz, H6'), 7,36 (1H, dd,  $J_{5'-4'} = 8,5$  Hz,  $J_{5''-F} = 2,1$  Hz, H5''), 7,41 (1H, d,  $J_{7'-6'} = 8,9$  Hz, H7'), 7,49 (1H, d,  $J_{4'-6'} = 2,4$  Hz, H4'), 7,76 (1H, s, H3), 7,78 (1H, s, H2'), 8,52 (1H, td,  $J_{5''-4''} = J_{5''-F} = 10,1$  Hz,  $J_{4''-2''} = 1,8$  Hz, H4''), 8,67 (1H, d,  $J_{2''-4''} = 1,8$  Hz, H2''), 11,66 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz):  $\delta$  (ppm): 55,6 (5'-metoxi), 102,0 (C4'), 108,2 (C2), 109,7 (1C, d,  $^2J_{\text{C-F}} = 37$  Hz, C5''), 110,0 (C3'), 112,4 (C6'), 113,2 (C7'), 118,0 (C1), 124,0 (C3a'), 127,7 (C2'), 129,5 (1C, d,  $^4J_{\text{C-F}} = 4$  Hz, C3''), 130,7 (C3), 132,3 (C7a'), 140,7 (1C, d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8$  Hz, C4''), 148,2 (1C, d,  $^3J_{\text{C-F}} = 15$  Hz, C2''), 154,6 (C5'), 162,6 (1C, d,  $^1J_{\text{C-F}} = 237$  Hz, C6''); ESI: 294,1 ([M+H]<sup>+</sup>), 316,1 ([M+Na]<sup>+</sup>), 348,1 ([M+Na+MeOH]<sup>+</sup>); HRESI-MS:  $m/z$  294,1052 (calc. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OF, 294,1043).

25

30

## Ejemplo 29

(Z)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;



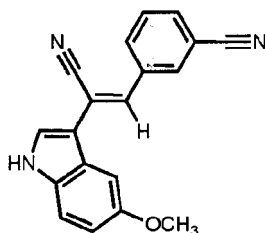
35

A una mezcla de (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo (175 mg, 0,6 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano anhidro, (2 ml) enfriada hasta -78°C (baño de hielo seco/etanol) se añadió, en una atmósfera de argón, una disolución de tribromuro de boro 1M en diclorometano (2 ml, 2,0 mmol, 3,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 18 horas y después se inactivó con etanol. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5 a 93:7) para dar el compuesto (29) como un polvo amarillo (150 mg, 91%). TLC: R<sub>f</sub> = 0,29 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 94/MeOH 6); pf: 258°C; IR  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2.218 ( $\nu_{\text{CN}}$ ), 3.302 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  (ppm): 6,76 (1H, dd, J<sub>6'-7'</sub> = 8,8 Hz, J<sub>6'-4'</sub> = 2,3 Hz, H6'), 7,30 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 8,8 Hz, H7'), 7,37 (1H, d, J<sub>4'-6'</sub> = 2,3 Hz, H4'), 7,52 (1H, dd, J<sub>5''-4''</sub> = 8,0 Hz, J<sub>5''-6''</sub> = 4,8 Hz, H5''), 7,64 (1H, s, H3), 7,73 (1H, s, H2'), 8,30 (1H, d, J<sub>4''-5''</sub> = 8,0 Hz, H4''), 8,57 (1H, dd, J<sub>6''-5''</sub> = 4,7 Hz, J<sub>6''-4''</sub> = 1,5 Hz, H6''), 8,94 (1H, d, J<sub>2''-4''</sub> = 2,2 Hz, H2''), 9,00 (1H, s, H del hidroxilo), 11,53 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz):  $\delta$  (ppm): 103,7 (C4'), 108,3 (C2), 109,7 (C3'), 112,8 (C6'), 112,9 (C7'), 118,0 (C1), 123,7 (C5''), 124,4 (C3a'), 127,2 (C2'), 130,9 (C3''), 131,5 (C3 y C7a'), 134,4 (C4''), 149,4 (C6''), 149,7 (C2''), 152,1 (C5'); ES-MS  $m/z$  262,1 [M+H]<sup>+</sup>; HRES-MS  $m/z$  262,0985 (calc. para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O, 262,0980).

## Ejemplo 30

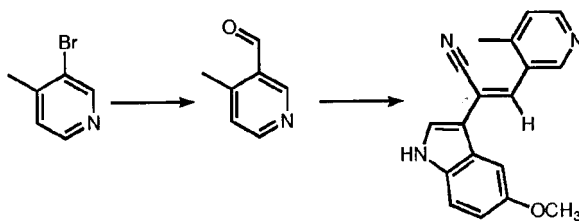
(Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzonitrilo;



A una disolución de etanolato de sodio [preparada a partir de sodio (30 mg, 1,3 mmol, 1,2 eq.) y etanol anhidro (8 ml)] se añadieron, en una atmósfera de argón, (5-metoxi-1H-indol-3-il)-acetnitrilo (200 mg, 1,1 mmol, 1,0 eq.) y, después de 10 minutos de agitación, 3-formil-benzonitrilo (200 mg, 1,5 mmol, 1,4 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 50:50 a 20:80). El residuo se trituró con etanol y éter dietílico para dar el compuesto (30) como un polvo amarillo (110 mg, 34%); p.f.: 149°C; IR  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2.227 ( $\nu_{\text{CN}}$ ), 3.338 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz):  $\delta$  (ppm): 3,84 (3H, s, 5'-metoxi), 6,90 (1H, m, H6'), 7,41 (1H, m, H7'), 7,49 (1H, s, H4'), 7,73 (1H, m, H5''), 7,76 (1H, s, H3), 7,79 (1H, s, H2'), 7,88 (1H, m, H6''), 8,24 (1H, m, H''), 8,28 (1H, m, H''), 11,70 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz):  $\delta$  (ppm): 55,8 (5'-metoxi), 102,2 (C4'), 108,6 y 110,3 (C2 y C3'), 112,0 (C3''), 112,6 (C6'), 113,3 (C7'), 118,0 y 118,6 (C1 y C del nitrilo), 124,1 (C3a'), 128,1 (C2'), 130,1 (C5''), 132,3 (C6''), 132,4 y 132,5 (C2'', C5'' y C7a'), 133,1 (C3), 136,2 (C1''), 154,8 (C5'); ESI-MS:  $m/z$  322,1 ([M-Na]<sup>+</sup>); HRESI-MS:  $m/z$  322,0946 (calc. para C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>ONa, 322,0956).

## Ejemplo 31

(Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-acrilonitrilo;



## 30 1) Preparación de 4-metil-piridina-3-carbaldehído

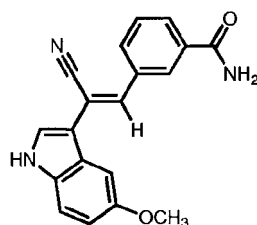
Una disolución de 3-bromo-4-metil-piridina (2 g, 11,6 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro (100 ml) se puso en una atmósfera de argón en un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con un termómetro de baja temperatura. La mezcla se enfrió hasta -100°C en un baño de EtOH/N<sub>2</sub>(l). A la disolución de 3-bromo-4-metil-piridina se añadió una disolución de n-BuLi en hexano (7,3 ml, 1,6 M, 11,6 mmol, 1,0 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a 100°C y el organolitio que se formó se atrapó con una disolución de formiato de etilo (0,94 ml, 11,6 mmol, 1,0 eq.) en THF (4 ml). La reacción se agitó de nuevo durante 30 minutos a 100°C y se inactivó con una disolución de ácido clorhídrico en éter (6 ml, 2M). Después, se retiró el baño frío y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución se concentró a presión reducida y después se trató con agua y carbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano, y después la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida para dar 4-metil-piridina-3-carbaldehído como un aceite beige (1,3 g, 93%).

## 2) Preparación de (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-acrilonitrilo

A una suspensión de NaH (1,7 g, 72,0 mmol, 6,0 eq.) y (5-metoxi-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (2,2 g, 12,0 mmol, 1,0 eq.) en DMF anhidra (300 ml) y éter dietílico (100 ml) se añadió, en una atmósfera de argón, una disolución de 4-metil-piridina-3-carbaldehído (2,8 g, 24,0 mmol, 2,0 eq.) en éter dietílico (50 ml). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, y después se trató con una disolución acuosa de bicarbonato. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH, 99:1 a 97:3). El producto impuro se trituró con diclorometano y éter dietílico para dar el compuesto (31) como un polvo amarillo (1,5 g, 43%). TLC: R<sub>f</sub> = 0,28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 96/MeOH 4); p.f.: 213°C; IR  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2.213 ( $\nu_{\text{CN}}$ ); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 2,43 (3H, s, metilo), 3,82 (3H, s, 5'-metoxi), 6,90 (1H, d, J<sub>6'-7'</sub> = 8,9 Hz, H6'), 7,37 (1H, m, H5''), 7,41 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 8,9 Hz, H7'), 7,45 (1H, s, H4'), 7,78 (2H, s, H3 y H2'), 7,91 (1H, s, H4''), 8,48 (1H, m, H6''), 8,84 (1H, s, H2''), 11,65 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz):  $\delta$  (ppm): 18,9 (C metilo), 55,4 (5'-metoxi), 101,4 (C4'), 109,9 (C2 y C3'), 112,5 (C6'), 113,2 (C7'), 117,8 (C1), 124,0 (C3a'), 125,0 (C5''), 127,6 (C2'), 131,1 (C3''), 131,6 (C3), 132,1 (C7a'), 145,9 (C4''), 147,8 (C2''), 149,3 (C6''), 154,5 (C5'); ESI-MS: *m/z* 290,1 ([M+H]<sup>+</sup>); HRESI-MS: *m/z* 290,12812 (calc. para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O, 290,1293).

## Ejemplo 32

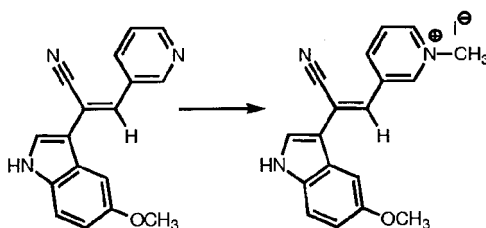
(Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzamida;



A una disolución de isopropanolato de sodio [preparada a partir de sodio (30 mg, 1,3 mmol, 1,2 eq.) e isopropanol (8 ml)] se añadieron, en una atmósfera de argón, (5-metoxi-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (200 mg, 1,1 mmol, 1,0 eq.) y, después de 10 minutos de agitación, 3-formil-benzonitrilo (200 mg, 1,5 mmol, 1,4 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó calentada a reflujo durante 4 horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se retiró el disolvente a presión reducida, y el producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 100:0 a 97:3). El residuo se trituró con etanol y éter dietílico para dar el compuesto (32) como un polvo amarillo (80 mg, 24%). TLC: R<sub>f</sub> = 0,34 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 96/MeOH 4); p.f.: 234°C; IR  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1.651 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 2.215 ( $\nu_{\text{CN}}$ ), 3.172 ( $\nu_{\text{N-H amida}}$ ), 3.326 ( $\nu_{\text{N-H indol}}$ ); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 3,89 (3H, s, 5'-metoxi), 6,97 (1H, m, H6'), 7,48 (2H, s, H7' y H de la amida), 7,53 (1H, s, H4'), 7,65 (1H, m, H5''), 7,83 (2H, s, H3 y H2'), 7,95 (1H, m, H4''), 8,12 (2H, m, H6'' y H de la amida), 8,39 (1H, m, H2''), 11,68 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz):  $\delta$  (ppm): 55,6 (5'-metoxi), 101,8 (C4'), 107,0 y 110,3 (C2 y C3'), 112,3 (C6'), 113,2 (C7'), 118,3 (C1), 124,1 (C3a'), 127,3 (C2'), 127,9 (C4''), 128,3 (C2''), 128,7 (C5''), 130,5 (C6''), 132,3 (C7a'), 134,9 (C1'' y C3''), 135,5 (C3), 154,5 (C5'), 167,7 (C de la amida); ESI-MS: *m/z* 340,1 ([M+Na]<sup>+</sup>), 316,1 ([M-H]<sup>-</sup>); HRESI-MS: *m/z* 340,1067 (calc. para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na, *m/z* 316,1117 (calc. para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na, 316,1086).

## Ejemplo 33

Yoduro de (Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-1-metilpiridinio



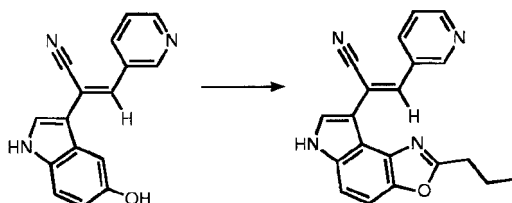
A una disolución de (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo (300 mg, 1,1 mmol, 1,0 eq.) en metanol (10 ml) se añadió, en una atmósfera de argón, yoduro de metilo (1,4 ml, 21,8 mmol, 20,0 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 40°C. Se añadió un segundo volumen de yoduro de metilo (1,0 ml, 16,1 mmol, 15,0 eq.) después de agitar durante 3 horas. La reacción se siguió durante 3 horas (6 horas en total) a 40°C y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con metanol y éter dietílico para dar el compuesto (33) como un polvo amarillo (430 mg, 94%). IR  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2.220 ( $\nu_{\text{CN}}$ ); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 3,85 (3H, s, 5'-metoxi), 4,40 (3H, s, metilo), 6,96 (1H, dd, J<sub>6'-7'</sub> = 8,9 Hz, J<sub>6'-4'</sub> = 2,3 Hz, H6'), 7,45 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 8,9 Hz, H7'), 7,53 (1H, d, J<sub>4'-6'</sub> = 2,3 Hz, H4'), 7,78 (1H, s, H3), 7,91 (1H, m, H2'), 8,23 (1H, dd, J<sub>5'-4''</sub> = 8,1 Hz, J<sub>5'-6''</sub> = 6,2 Hz, H5''), 8,95

(1H, d,  $J_{6''-5''} = 6,2$  Hz, H6''), 9,01 (1H, d,  $J_{4''-5''} = 8,1$  Hz, H4''), 8,98 (1H, s, H2''), 11,88 (1H, s, H indólico);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  (ppm): 48,3 (metilo), 55,8 (5'-metoxi), 102,7 (C4'), 110,0 (C3'), 112,4 (C6'), 112,5 (C2), 113,5 (C7'), 117,0 (C1), 123,8 (C3a'), 126,0 (C3), 127,5 (C5''), 129,8 (C2'), 132,5 (C7a'), 134,9 (C3''), 141,8 (C4''), 144,1 (C6''), 145,6 (C2''), 155,0 (C5''); ESI-MS:  $m/z$  290,1 ( $[\text{M}-\text{I}]^+$ ); HRESI-MS:  $m/z$  290,1280 (calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$ , 290,1293).

5

## Ejemplo 34

(Z)-2-(2-propil-6H-oxazolo[4,5-e]indol-8-il)-3-(piridin-3-il)acrilonitrilo;



A una disolución de (Z)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo (50 mg, 0,19 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro (5 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón, n-butilamina (38  $\mu\text{l}$ , 0,38 mmol, 2,0 eq.) y después, óxido de manganeso  $\text{MnO}_2$  activado (166 mg, 1,91 mmol, 10,0 eq.). El aparato de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se filtró a través de celite, después el disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ , 96/4) para dar el compuesto (34) como un polvo marrón (35 mg, 56 %). TLC:  $R_f = 0,30$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  96/4); IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2.215 ( $\nu_{\text{CN}}$ );  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1,05 (3H, t,  $J_{11'-10'} = 7,3$  Hz, 3H11'), 1,92 (2H, s,  $J_{10'-9'} = J_{10'-11'} = 7,3$  Hz, 2H10'), 3,01 (2H, d,  $J_{9'-10'} = 7,3$  Hz, 2H9'), 7,50 (1H, d,  $J_{5'-4'} = 8,9$  Hz, H5'), 7,56 (1H, m, H5''), 7,58 (1H, d,  $J_{4'-5'} = 8,9$  Hz, H4'), 7,88 (1H, s, H7'), 8,34 (1H, d,  $J_{4''-5''} = 7,9$  Hz, H4''), 8,60 (1H, dd,  $J_{6''-5''} = 4,7$  Hz,  $J_{6''-4''} = 1,4$  Hz, H6''), 8,92 (1H, d,  $J_{2''-4''} = 2,1$  Hz, H2''), 9,48 (1H, s, H3), 12,08 (1H, s, H indólico);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  (ppm): 13,5 (C11'), 19,6 (C10'), 29,7 (C9'), 106,1 (C4'), 107,5 (C2), 109,7 (C5'), 112,1 (C8'), 114,0 (C8a'), 118,0 (C1), 124,0 (C5''), 128,0 (C7'), 131,2 (C6a'), 132,5 (C8b'), 134,1 (C3 y C4''), 135,2 (C3''), 145,9 (C3a'), 149,6 (C2'' y C6''), 164,7 (C2'); ESI-MS:  $m/z$  329,1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); 351,1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) HRESI-MS:  $m/z$  329,1409 (calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}^+$ , 329,1402).

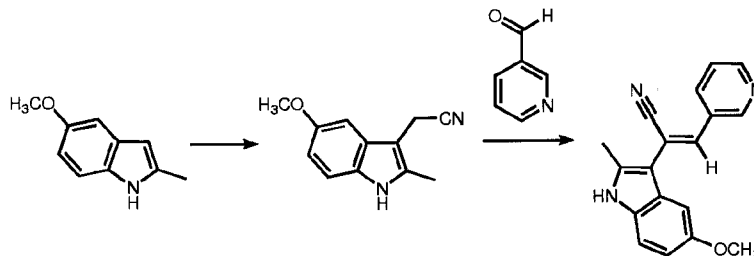
10

15

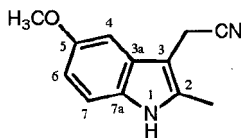
20

## Ejemplo 35

(Z)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;



25 1) Preparación de (5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-acetronitrilo



A una disolución de 5-metoxi-2-metilindol (1,0 g, 6,2 mmol, 1,0 eq.) en una mezcla de ácido acético (2 ml) y agua (1 ml) se añadieron, a  $0^\circ\text{C}$ , formaldehído (906  $\mu\text{l}$ , 37 % en  $\text{H}_2\text{O}$ , 11,2 mmol, 1,8 eq.) y dimetilamina (1,54 ml, 40 % en  $\text{H}_2\text{O}$ , 13,6 mmol, 2,2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se inactivó con hielo e hidróxido de sodio acuoso 5 M. La mezcla se extrajo con diclorometano y después la capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó parcialmente. A la disolución se añadieron gramina en diclorometano (20 ml), en una atmósfera de argón, tolueno anhidro (40 ml) y yoduro de metilo (772  $\mu\text{l}$ , 12,4 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se concentró a presión reducida. Al residuo recogido en THF anhidro (60 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón, TMSCN (1,17 ml, 9,3 mmol, 1,5 eq.) y TBAF (18,6 ml, 1M, 18,6 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró. El producto bruto se recogió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato y después se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Se retiró el disolvente y el residuo se purificó por filtración en almohadilla de gel de sílice (eluyente: EtOAc) para dar (5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-acetronitrilo como un sólido

30

35

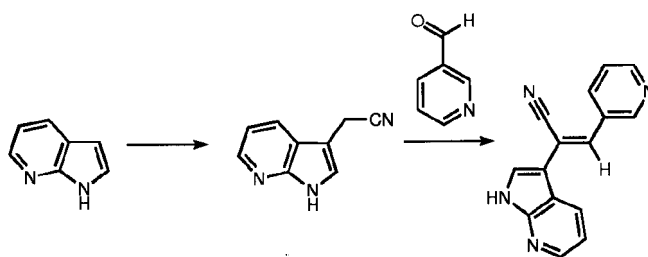
amarillo (0,55 g, 44 %).

## 2) Preparación de (Z)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo

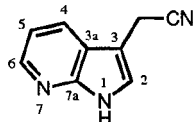
A una disolución de metanolato de sodio (162 mg, 3,0 mmol, 2,0 eq.) en etanol anhidro (20 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón, (5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (300 mg, 1,5 mmol, 1,0 eq.) y, después de 30 minutos de agitación, piridina-3-carbaldehído (352  $\mu$ l, 3,8 mmol, 2,5 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se calentó a 50°C durante 12 horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después el disolvente se retiró a presión reducida y el producto bruto se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc, 40/60) para dar, después de trituración con éter dietílico y diclorometano, el compuesto (35) como un sólido amarillo (250 mg, 58 %). IR<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2.212 (v<sub>CN</sub>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 2,54 (3H, s, 2'-metilo), 3,77 (3H, s, 5'-metoxi), 6,78 (1H, dd, J<sub>6'-7'</sub> = 8,9 Hz, J<sub>6'-4'</sub> = 2,4 Hz, H6'), 7,18 (1H, d, J<sub>4'-6'</sub> = 2,4 Hz, H4'), 7,27 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 8,9 Hz, H7'), 7,50 (1H, s, H3), 7,55 (1H, dd, J<sub>5''-4''</sub> = 8,1 Hz, J<sub>5''-6''</sub> = 4,8 Hz, H5''), 7,74 (1H, s, H3), 8,35 (1H, d, J<sub>4''-5''</sub> = 8,1 Hz, H4''), 8,61 (1H, d, J<sub>6''-5''</sub> = 4,8 Hz, H6''), 8,97 (1H, s, H2''), 11,45 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  (ppm): 12,6 (2'-metilo), 55,3 (5'-metoxi), 100,4 (C4'), 106,1 (C2), 106,9 (C3'), 110,9 (C6'), 111,9 (C7'), 118,0 (C1), 123,7 (C5''), 126,2 (C3a'), 129,9 (C2'), 130,5 (C3''), 134,6 (C3), 136,3 (C7a'), 137,6 (C4''), 149,8 (C6''), 150,0 (C2''), 154,1 (C5'); ESI-MS: *m/z* 290,1 ([M+H]<sup>+</sup>), 312,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); HRESI-MS: *m/z* 290,1299 (calc. para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, 290,1293).

## Ejemplo 36

(Z)-3-(piridin-3-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-acrilonitrilo;



## 1) Preparación de 2-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-acetonitrilo



A una disolución de 1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1,5 g, 12,7 mmol, 1,0 eq.) y paraformaldehído (0,46 g, 15,2 mmol, 1,2 eq.) en isopropanol (20 ml) se añadió hidrocloreto de dimetilamina (1,24 g, 15,2 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 20 minutos y después se inactivó con hielo e hidróxido de sodio acuoso 5 M después de enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El residuo de gramina se recogió en una mezcla de diclorometano anhidro (40 ml) y tolueno (80 ml) y después se añadió yoduro de metilo (1,26 ml, 20,3 mmol, 1,6 eq.) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se concentró. Al residuo recogido en THF anhidro (120 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón, TMSCN (2,39 ml, 19,1 mmol, 1,5 eq.) y TBAF (38,1 ml, 1M, 38,1 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se filtró a presión reducida. El producto bruto se recogió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc, 50:50) para dar 2-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-acetonitrilo como un sólido blanco (0,56 g, 28 %).

## 2) Preparación de (Z)-3-(piridin-3-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-acrilonitrilo

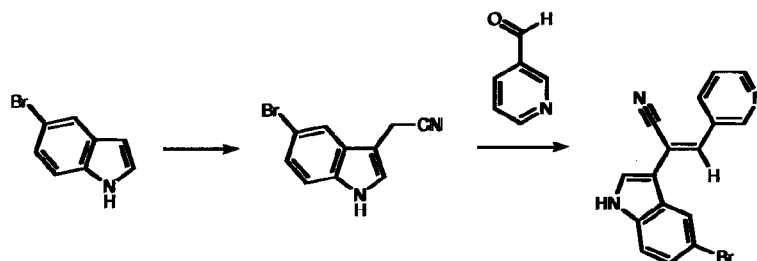
A una disolución de metanolato de sodio (124 mg, 2,3 mmol, 2,0 eq.) en etanol anhidro (20 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón, 2-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-acetonitrilo (180 mg, 1,2 mmol, 1,0 eq.) y, después de 30 minutos de agitación, piridina-3-carbaldehído (270  $\mu$ l, 2,9 mmol, 2,5 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se calentó a 50°C durante 15 horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se recogió en una mezcla de agua y etanol, y después se filtró para dar el compuesto (36) como un sólido amarillo (230 mg, 81 %). IR<sub>vmax</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2.218 (v<sub>CN</sub>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,66 (1H, dd, J<sub>5'-4'</sub> = 8,1 Hz, J<sub>5'-6'</sub> = 4,8 Hz, H5'), 7,96 (1H, dd, J<sub>5''-4''</sub> = 8,1 Hz, J<sub>5''-6''</sub> = 4,8 Hz, H5''), 8,28 (1H, s, H3), 8,37 (1H, s, H2'), 8,76 (2H, m, H6' y H4''), 8,95 (1H, d, J<sub>4'-5'</sub> = 8,1 Hz, H4'), 8,60 (1H, d, J<sub>6'-5'</sub> = 4,7 Hz, H6''), 9,02 (1H, dd, J<sub>6''-5''</sub> = 4,8 Hz, J<sub>6''-4''</sub> = 1,5 Hz, H6''), 9,41 (1H, d, J<sub>2''-4''</sub> = 2,1 Hz, H2''), 12,76 (1H, s, H pirrólico);



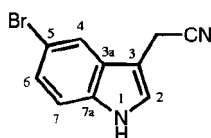
$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  (ppm): 108,3 (C2), 110,2 (C3'), 116,9 (C3a'), 117,7 (C5'), 118,5 (C1), 124,6 (C5''), 128,1 (C2'), 129,1 (C4'), 131,4 (C3''), 134,5 (C3), 135,5 (C4''), 145,0 (C6'), 150,0 (C7a'), 150,8 (C6''), 150,9 (C2''); ESI-MS:  $m/z$  247,1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); HRESI-MS:  $m/z$  247,0984 (calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_4^+$ , 247,0984).

## Ejemplo 37

## 5 (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;



## 1) Preparación de (5-bromo-1H-indol-3-il)-acetonitrilo



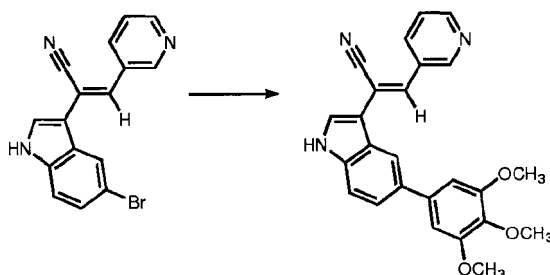
A una disolución de 5-bromoindol (3,0 g, 15,3 mmol, 1,0 eq.) en una mezcla de ácido acético (8,0 ml) y agua (2,0 ml) se añadieron, a 0°C, formaldehído (1,5 ml, 37 % en  $\text{H}_2\text{O}$ , 18,4 mmol, 1,2 eq.) y dimetilamina (3,0 ml, 40 % en  $\text{H}_2\text{O}$ , 27,5 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se inactivó con hielo e hidróxido de sodio acuoso 5 M. La mezcla se extrajo con diclorometano y después la capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó parcialmente. A la disolución se añadieron gramina en diclorometano (50 ml), en una atmósfera de argón, tolueno anhidro (100 ml) y yoduro de metilo (1,49 ml, 24,5 mmol, 1,6 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas y después el precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico. Al polvo resultante se añadió agua (100 ml) y cianuro de potasio (2,9 g, 44,5 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 hora y se inactivó con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio, después de enfriar hasta la temperatura ambiente. El producto bruto se extrajo con acetato de etilo y después la capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró a presión reducida para dar (5-bromo-1H-indol-3-il)-acetonitrilo como un sólido beige (2,8 g, 78 %).

## 2) Preparación de (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo

A una disolución de metanolato de sodio (793 mg, 14,7 mmol, 1,5 eq.) en etanol anhidro (200 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón, (5-bromo-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (2,3 g, 9,8 mmol, 1,0 eq.) y, después de 30 minutos de agitación, piridina-3-carbaldehído (1,84 ml, 19,6 mmol, 2,0 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se calentó a 50°C durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después el disolvente se retiró a presión reducida y el producto bruto se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto (37) como un polvo amarillo (2,2 g, 70 %). P.f.: 232°C; IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2.218 ( $\nu_{\text{CN}}$ );  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,37 (1H, d,  $J_{6'-7'} = 8,9$  Hz,  $J_{6'-4'} = 2,4$  Hz, H6'), 7,48 (1H, d,  $J_{7'-6'} = 8,9$  Hz, H7'), 7,54 (1H, dd,  $J_{5''-4''} = 7,9$  Hz,  $J_{5''-6''} = 4,9$  Hz, H5''), 7,84 (1H, s, H3), 7,91 (1H, s, H2'), 8,25 (1H, d,  $J_{4'-6'} = 2,4$  Hz, H4'), 8,33 (1H, d,  $J_{4''-5''} = 7,9$  Hz, H4''), 8,60 (1H, dd,  $J_{6''-5''} = 4,9$  Hz,  $J_{6''-4''} = 1,5$  Hz, H6''), 9,00 (1H, d,  $J_{2''-4''} = 2,1$  Hz, H2''), 11,95 (1H, s, H indólico);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  (ppm): 107,8 (C2), 110,5 (C3'), 113,9 (C5'), 115,0 (C7'), 118,4 (C1), 122,1 (C4'), 124,1 (C5''), 125,7 (C6' y C3a'), 128,9 (C2'), 131,2 (C3''), 134,3 (C3), 135,3 (C4''), 136,4 (C7a'), 150,2 (C6''), 150,5 (C2''); ESI-MS:  $m/z$  324,1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); HRESI-MS:  $m/z$  324,0141 (calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}^{79}\text{BrN}_3^+$ , 324,0136).

## Ejemplo 38

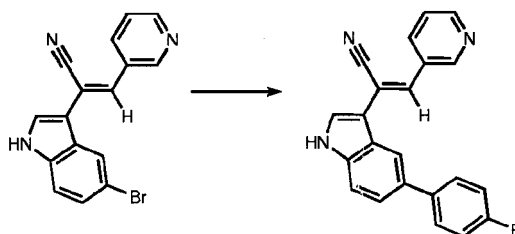
## (Z)-3-(piridin-3-il)-2-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;



A una disolución de (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo (180 mg, 0,56 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro y desgasificado (6,0 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón,  $K_3PO_4$  (236 mg, 1,11 mmol, 2,0 eq.),  $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$  (41 mg, 0,056 mmol, 0,1 eq.) y ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (235 mg, 1,11 mmol, 2,0 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se calentó a 50°C durante 16 horas, y después se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, después de enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre  $MgSO_4$ , y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/AcOEt, 40/60 a 30/70) para dar, después de trituración con éter dietílico, el compuesto (38) como un sólido amarillo (145 mg, 63 %). IR  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 2.216 ( $\nu_{CN}$ ), 3.307 ( $\nu_{N-H}$ );  $^1H$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 3,70 (3H, s, 11'-metoxi), 3,88 (6H, s, 10' y 12'-metoxi), 6,96 (2H, s, H9' y H13'), 7,55 (3H, m, H6', H7' y H5''), 7,88 (1H, m, H4'), 7,93 (1H, s, H3), 8,24 (1H, s, H2'), 8,35 (1H, d,  $J_{4''-5''} = 7,9$  Hz, H4''), 8,59 (1H, d,  $J_{6''-5''} = 4,9$  Hz, H6''), 9,01 (1H, s, H2''), 11,84 (1H, s, H indólico);  $^{13}C$  NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  (ppm): 56,5 (10'- y 12'-metoxi), 60,5 (11'-metoxi), 105,3 (C9' y C13'), 108,4 (C2), 111,4 (C3'), 113,2 (C7'), 118,2 (C2'), 118,6 (C1), 122,9 (C6'), 124,1 (C5''), 124,5 (C3a'), 128,4 (C4'), 131,4 (C3''), 133,6 (C11'), 134,2 (C7a'), 135,2 (C4''), 137,2 (C3), 138,0 (C8'), 150,1 (C6''), 150,5 (C2''), 153,6 (C10' y C12'); ESI-MS:  $m/z$  412,2 ( $[M+H]^+$ ), 434,1 ( $[M+Na]^+$ ); HRESI-MS:  $m/z$  434,1481 (calc. para  $C_{25}H_{21}N_3O_3Na^+$ , 434,1481).

## Ejemplo 39

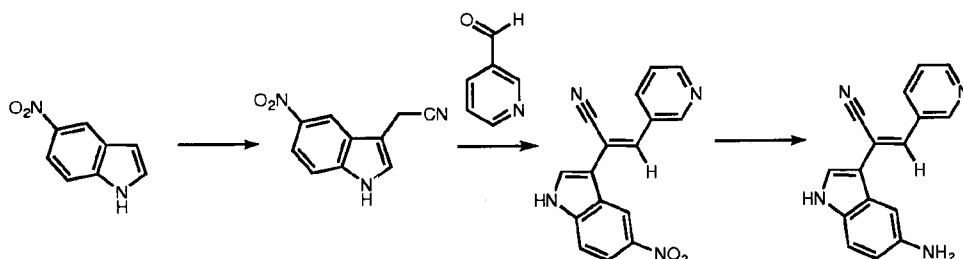
(Z)-2-(5-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il)-3-(piridin-3-il)-acrilonitrilo;



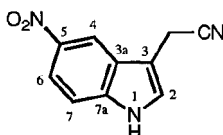
A una disolución de (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo (180 mg, 0,56 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro y desgasificado (6,0 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón,  $K_3PO_4$  (236 mg, 1,11 mmol, 2,0 eq.),  $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$  (41 mg, 0,056 mmol, 0,1 eq.) y ácido 4-fluorofenilborónico (155 mg, 1,11 mmol, 2,0 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se calentó a 50°C durante 16 horas, y después se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, después de enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre  $MgSO_4$ , y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/AcOEt, 50/50 a 30/70) para dar, después de trituración con éter dietílico, el compuesto (39) como un sólido naranja (175 mg, 92 %). IR  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 2.217 ( $\nu_{CN}$ );  $^1H$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,29 (2H, t,  $J_{10'-9'} = J_{12'-13'} = J_{10'-F} = J_{12'-F} = 8,5$  Hz, H10' y H12'), 7,52 (1H, dm,  $J_{6'-7'} = 8,9$  Hz, H6'), 7,55 (1H, dd,  $J_{5''-4''} = 7,9$  Hz,  $J_{5''-6''} = 4,9$  Hz, H5''), 7,59 (1H, d,  $J_{7'-6'} = 8,9$  Hz, H7'), 7,78 (2H, dd,  $J_{9'-10'} = J_{13'-12'} = 8,5$  Hz y  $J_{9'-F} = J_{13'-F} = 5,5$  Hz, H9' y H13'), 7,89 (1H, m, H4'), 7,91 (1H, s, H3), 8,23 (1H, s, H2'), 8,34 (1H, d,  $J_{4''-5''} = 7,9$  Hz, H4''), 8,60 (1H, d,  $J_{6''-5''} = 4,9$  Hz, H6''), 9,01 (1H, s, H2''), 11,86 (1H, s, H indólico);  $^{13}C$  NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  (ppm): 108,4 (C2), 111,4 (C3'), 113,4 (C7'), 116,0 (2C, d,  $^2J_{C-F} = 21$  Hz, C10' y C12'), 118,1 (C2'), 118,6 (C1), 122,6 (C6'), 124,1 (C5''), 124,7 (C3a'), 128,4 (C4'), 129,4 (2C, d,  $^3J_{C-F} = 8$  Hz, C9' y C13'), 131,4 (C3''), 132,9 (C7a'), 133,8 (C3), 135,2 (C4''), 137,2 (C5'), 138,4 (C8'), 150,1 (C6''), 150,5 (C2''), 162,0 (1C, d,  $^1J_{C-F} = 244$  Hz, C4''); ESI-MS:  $m/z$  340,1 ( $[M+H]^+$ ); HRESI-MS:  $m/z$  340,1241 (calc. para  $C_{22}H_{15}N_3F$ , 340,1250).

## Ejemplo 40

(Z)-2-(5-amino-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;

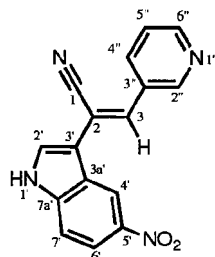


## 1) Preparación de (5-nitro-1H-indol-3-il)-acetonitrilo



5 A una disolución de 5-nitroindol (2,0 g, 12,3 mmol, 1,0 eq.) en ácido acético (8,0 ml) se añadieron, a 0°C, formaldehído (1,2 ml, 37 % en H<sub>2</sub>O, 14,8 mmol, 1,2 eq.) y dimetilamina (2,5 ml, 40 % en H<sub>2</sub>O, 22,2 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó a 55°C durante 90 minutos y después se inactivó con hielo e hidróxido de sodio acuoso 5 M después de enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y después la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. Al residuo de gramina recogido en una disolución de etanol (50 ml) y agua (5 ml) se añadieron cianuro de potasio (1,6 g, 24,6 mmol, 2,0 eq.) y después yoduro de metilo (2,0 ml, 32,0 mmol, 2,6 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se inactivó con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y después la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró a presión reducida para dar, después de trituración con éter dietílico, (5-nitro-1H-indol-3-il)-acetonitrilo como un sólido naranja (1,8 g, 73 %).

## 15 2) Preparación de (Z)-2-(5-nitro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo



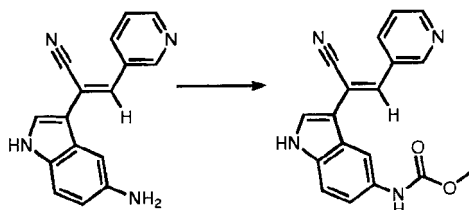
20 A una disolución de metanolato de sodio (322 mg, 6,0 mmol, 1,2 eq.) en etanol anhidro (60 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón, 221 (1,0 g, 5,0 mmol, 1,0 eq.) y, después de 5 minutos de agitación, piridina-3-carbaldehído (1,12 ml, 5,0 mmol, 2,4 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se calentó a 40°C durante 30 minutos, y después se inactivó con agua. El residuo insoluble se filtró y se trituró con etanol y éter dietílico para dar (Z)-2-(5-nitro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo como un sólido amarillo (1,2 g, 83 %).

## 3) Preparación de (Z)-2-(5-amino-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo

25 A una mezcla de (Z)-2-(5-nitro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo (370 mg, 1,27 mmol, 1,0 eq.) en etanol (40 ml) se añadieron polvo de cinc (667 mg, 10,2 mmol, 8,0 eq.) y después cloruro de amonio (679 mg, 12,7 mmol, 10,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH, 96/4 a 94/6) para dar, después de trituración con éter dietílico, el compuesto (40) como un sólido naranja (80 mg, 24 %). IR  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2.216 ( $\nu_{\text{CN}}$ ), 3.340 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 4,72 (2H, s, H de la anilina), 6,63 (1H, dd,  $J_{6'-7'} = 8,9$  Hz,  $J_{6'-4'} = 2,4$  Hz, H6'), 7,19 (1H, d,  $J_{7-6'} = 8,9$  Hz, H7'), 7,22 (1H, d,  $J_{4'-6'} = 2,4$  Hz, H4'), 7,54 (1H, dd,  $J_{5''-4''} = 7,9$  Hz,  $J_{5''-6''} = 4,8$  Hz, H5''), 7,59 (1H, s, H3), 7,61 (1H, s, H2'), 8,29 (1H, d,  $J_{4''-5''} = 7,9$  Hz, H4''), 8,57 (1H, d,  $J_{6''-5''} = 4,8$  Hz, H6''), 8,93 (1H, s, H2''), 11,37 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  (ppm): 103,0 (C4'), 109,3 (C2), 109,9 (C3'), 113,2 (C6'), 113,4 (C7'), 118,5 (C1), 124,2 (C5''), 125,1 (C3a'), 127,1 (C2'), 130,9 (C3), 131,1 (C3''), 131,5 (C7a'), 134,7 (C4''), 143,7 (C5''), 149,8 (C6''), 150,2 (C2''); ESI-MS:  $m/z$  261,1 ([M+H]<sup>+</sup>); HRESI-MS:  $m/z$  261,1153 (calc. para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup>, 261,1140).

Ejemplo 41

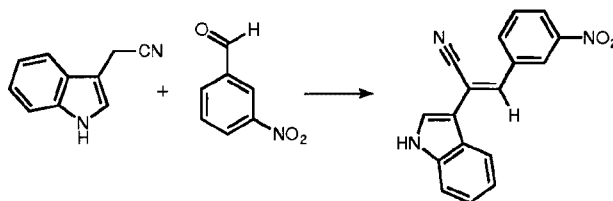
(Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-ilcarbamato de metilo;



A una disolución de (Z)-2-(5-amino-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo (20 mg, 0,077 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro (6 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón, cloroformiato de metilo (6,6  $\mu$ l, 0,085 mmol, 1,1 eq.) y después, trietilamina (23,4  $\mu$ l, 0,17 mmol, 2,2 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, y después se inactivó con salmuera. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ . El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente:  $CH_2Cl_2/EtOH$ , 93/7 a 95/5) para dar el compuesto (41) como un sólido amarillo (20 mg, 82 %). IR  $_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 1.232 (v  $C-N$ ), 1.726 (v  $C=O$ ), 2.217 (v  $CN$ ), 3.360 (v  $N-H$  indol);  $^1H$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 3,69 (3H, s, metoxi), 7,35 (1H, m, H6), 7,42 (1H, d,  $J_{7-6} = 8,9$  Hz, H7), 7,56 (1H, dd,  $J_{5'-4''} = 7,9$  Hz,  $J_{5'-6''} = 4,9$  Hz, H5''), 7,66 (1H, s, H2'), 7,80 (1H, s, H2), 8,13 (1H, m, H4), 8,31 (1H, d,  $J_{4'-5''} = 7,9$  Hz, H4''), 8,60 (1H, d,  $J_{6'-5''} = 4,9$  Hz, H6''), 8,93 (1H, s, H2''), 9,48 (1H, s, H del carbamato), 11,70 (1H, s, H indólico);  $^{13}C$  NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  (ppm): 52,0 (metoxi), 108,6 (C1'), 109,5 (C4), 110,6 (C3), 113,0 (C7), 116,3 (C6), 118,3 (C del nitrilo), 124,1 (C3a), 124,3 (C5''), 128,1 (C2), 131,2 (C3''), 132,8 (C2''), 133,3 (C5), 134,0 (C7a), 134,9 (C4''), 150,2 (C2'' y C6''), 154,9 (C del carbamato); ESI-MS:  $m/z$  319,1 ( $[M+H]^+$ ), 341,1 ( $[M+Na]^+$ ); HRESI-MS:  $m/z$  341,1018 (calc. para  $C_{18}H_{14}N_4O_2Na^+$ , 341,1014).

#### Ejemplo 42

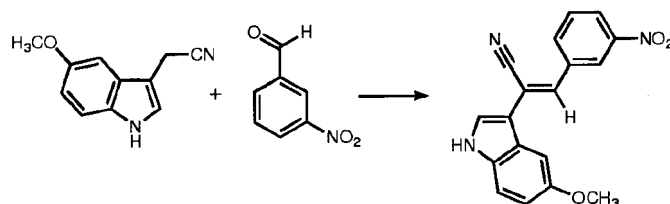
(Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitro-fenil)-acrilonitrilo;



A una disolución de etanolato de sodio [preparada a partir de sodio (79 mg, 3,5 mmol, 1,8 eq.) y etanol anhidro (5 ml)] se añadieron, en una atmósfera de argón, (1H-indol-3-il)-acetonitrilo (300 mg, 1,9 mmol, 1,0 eq.) y, después de 10 minutos de agitación, 3-nitro-benzaldehído (522 mg, 3,5 mmol, 1,8 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/ $CH_2Cl_2$ , 20/80). El residuo se trituró con diclorometano y heptano para dar el compuesto (42) como un polvo amarillo (298 mg, 36 %). TLC:  $R_f = 0,40$  ( $CH_2Cl_2$  100); p.f.: 203°C;  $^1H$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,21 (1H, t,  $J_{5'-6''} = J_{5'-4''} = 7,9$  Hz, H5'), 7,26 (1H, t,  $J_{6'-5''} = J_{6'-7''} = 7,9$  Hz, H6'), 7,52 (1H, d,  $J_{7'-6''} = 7,9$  Hz, H7'), 7,81 (1H, t,  $J_{5'-4''} = J_{5'-6''} = 7,9$  Hz, H5''), 7,88 (1H, s, H2'), 7,95 (1H, s, H3), 8,16 (1H, d,  $J_{4'-5''} = 7,9$  Hz, H4'), 8,26 (1H, d,  $J_{4'-5''} = 7,9$  Hz, H4''), 8,36 (1H, d,  $J_{6'-5''} = 7,9$  Hz, H6''), 8,80 (1H, s, H2''), 11,84 (1H, s, H indólico);  $^{13}C$  NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  (ppm): 112,4 (C2), 114,4 (C3'), 116,4 (C7'), 121,8 (C1), 123,7 (C4'), 124,7 (C5'), 126,7 (C6'), 127,0 (C2''), 127,3 (C4''), 127,4 (C3a'), 131,6 (C2'), 134,2 (C5''), 137,0 (C3), 138,2 (C6''), 140,3 (C1''), 141,2 (C7a'), 152,0 (C3''); ESI-MS:  $m/z$  288,1 ( $[M-H]^-$ ); HRESI-MS:  $m/z$  288,0781 (calc. para  $C_{17}H_{10}N_3O_2^-$ , 288,0773); Anal. calc. para  $C_{17}H_{11}N_3O_2$ : C, 70,58; H, 3,83; N 14,53; O, 11,06. Encontrado: C, 70,44; H, 3,72; N, 14,64.

#### Ejemplo 43

(Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(3-nitro-fenil)-acrilonitrilo;

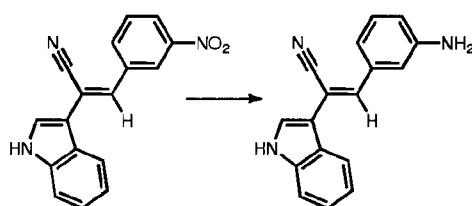


A una disolución de etanolato de sodio [preparada a partir de sodio (44 g, 1,9 mmol, 1,8 eq.) y etanol anhidro (4 ml)] se añadieron, en una atmósfera de argón, (5-metoxi-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (200 mg, 1,1 mmol, 1,0 eq.) y, después

de 10 minutos de agitación, 3-nitrobenzaldehído (292 mg, 1,9 mmol, 1,8 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 30/70 a 0/100). El residuo se trituró con etanol y éter dietílico para dar el compuesto (43) como un polvo amarillo (90 mg, 26 %). TLC: R<sub>f</sub> = 0,40 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100); pf: 188°C; IR<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1.342 (ν<sub>N-O</sub> sim.), 1.517 (N-O asim.), 2.222 (ν<sub>CN</sub>), 3.334 (ν<sub>N-H</sub>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 3,89 (3H, s, 5'-metoxi), 6,96 (1H, dd, J<sub>6'-7'</sub> = 8,9 Hz, J<sub>6'-4'</sub> = 2,4 Hz, H6'), 7,47 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 8,9 Hz, H7'), 7,58 (1H, d, J<sub>4'-6'</sub> = 2,4 Hz, H4'), 7,84 (1H, t, J<sub>5''-4''</sub> = J<sub>5''-6''</sub> = 8,0 Hz, H5''), 7,87 (1H, s, H2'), 7,91 (1H, s, H3), 8,29 (1H, dd, J<sub>4''-5''</sub> = 8,0 Hz, J<sub>4''-2''</sub> = 2,0 Hz, H4''), 8,37 (1H, d, J<sub>6''-5''</sub> = 8,0 Hz, H6''), 8,82 (1H, s, H2''), 11,75 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz) δ (ppm): 55,6 (5'-metoxi), 102,2 (C4'), 108,6 y 110,1 (C2 y C3'), 112,4 (C6'), 113,2 (C7'), 117,9 (C1), 122,9 (C2''), 123,3 (C4''), 124,0 (C3a'), 128,0 (C2'), 130,2 (C5''), 132,3 (C7a'), 132,8 (C3), 134,4 (C6''), 136,5 (C1''), 148,0 (C3''), 154,6 (C5'); ESI-MS: *m/z* 318,0 ([M-H]<sup>-</sup>); HRESI-MS: *m/z* 318,0875 (calc. para C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sup>-</sup>, 318,0879); Anal. calc. para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 67,71; H, 4,10; N, 13,16; O, 15,03. Encontrado: C, 67,31; H, 3,93; N, 13,28.

## Ejemplo 44

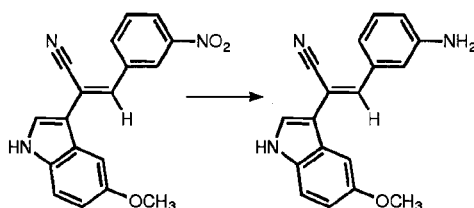
(Z)-3-(3-amino-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;



A una disolución de (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitro-fenil)-acrilonitrilo (160 mg, 0,5 mmol, 1,0 eq.) en ácido acético (8 ml) se añadió polvo de cinc (2,0 g). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se filtró en celite, el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 100/0 a 96/4). El producto impuro se solubilizó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la capa orgánica se lavó con agua y carbonato de sodio acuoso saturado, y después, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto (44) como un polvo amarillo (102 mg, 74 %). TLC: R<sub>f</sub> = 0,39 (heptano/EtOAc, 40/60); p.f.: 138°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 5,25 (2H, s, H de la anilina), 6,64 (1H, d, J<sub>4''-5''</sub> = 7,6 Hz, H5''), 7,05 (2H, m, H2'' y H6''), 7,16 (3H, m, H5', H6' y H5''), 7,49 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 7,8 Hz, H7'), 7,57 (1H, s, H3), 7,76 (1H, s, H2'), 7,98 (1H, d, J<sub>4'-5'</sub> = 7,8 Hz, H4'), 11,66 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz) δ (ppm): 104,6 (C2), 110,8 (C3'), 112,4 (C7'), 113,4 (C2''), 115,3 (C4''), 116,3 (C6''), 118,5 (C1), 119,2 (C4'), 120,4 (C5'), 122,3 (C6'), 123,7 (C3a'), 126,1 (C2'), 129,2 (C5''), 135,1 (C1''), 137,1 (C7a'), 138,0 (C3), 148,9 (C3''); ESI-MS: *m/z* 260,1 ([M+H]<sup>+</sup>), 282,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); HRESI-MS: *m/z* 260,1149 (calc. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup>, 260,1188), *m/z* 282,0977 (calc. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>Na<sup>+</sup>, 282,1007).

## Ejemplo 45

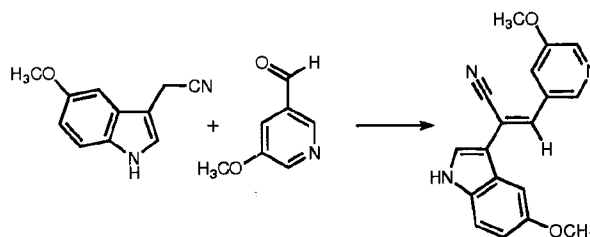
(Z)-3-(3-amino-fenil)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;



A una disolución de (Z)-3-(3-amino-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo (90 mg, 0,3 mmol, 1,0 eq.) en ácido acético (8 ml) se añadió polvo de cinc (1,1 g). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se filtró en celite, el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 100/0 a 94/6). El producto impuro se solubilizó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la capa orgánica se lavó con agua y carbonato de sodio acuoso saturado, y después, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto (45) como un polvo amarillo (58 mg, 72 %). TLC: R<sub>f</sub> = 0,38 (heptano/EtOAc, 40/60); p.f.: 124°C; IR<sub>vmax</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2.213 (ν<sub>CN</sub>), 3.346 y 3.403 (ν<sub>N-H</sub>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 3,81 (3H, s, 5'-metoxi), 5,25 (2H, s, H de la anilina), 6,63 (1H, d, J<sub>4''-5''</sub> = 8,0 Hz, H4''), 6,88 (1H, dd, J<sub>6'-7'</sub> = 8,9 Hz, J<sub>6'-4'</sub> = 2,4 Hz, H6'), 7,04 (2H, m, H2'' y H6''), 7,13 (1H, t, J<sub>5''-4''</sub> = J<sub>5''-6''</sub> = 8,0 Hz, H5''), 7,39 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 8,9 Hz, H7'), 7,39 (1H, d, J<sub>4'-6'</sub> = 2,4 Hz, H4'), 7,51 (1H, s, H3), 7,70 (1H, m, H2'), 11,52 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz) δ (ppm): 55,4 (5'-metoxi), 101,4 (C4'), 104,8 (C2), 110,5 (C3'), 112,2 (C6'), 113,1 (C7'), 113,5 (C2''), 115,2 (C4''), 116,2 (C6''), 118,5 (C1), 124,1 (C3a'), 126,6 (C2'), 129,2 (C5''), 132,1 (C7a'), 135,1 (C1''), 137,7 (C3), 148,9 (C3''), 154,3 (C5'); ESI-MS: *m/z* 290,1 ([M+H]<sup>+</sup>), 312,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); HRESI-MS: *m/z* 290,1266 (calc. para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, 290,1293), *m/z* 312,1092 (calc. para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>ONa<sup>+</sup>, 312,1113).

## Ejemplo 46

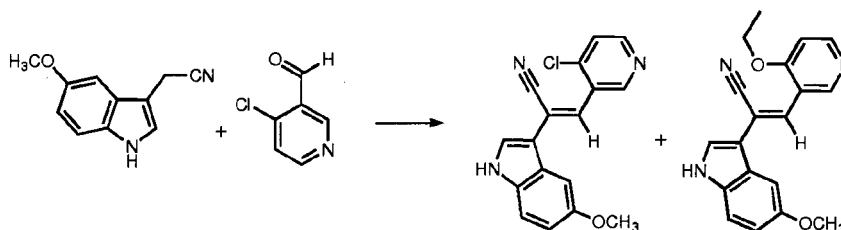
(Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(5-metoxi-piridin-3-il)-acrilonitrilo;



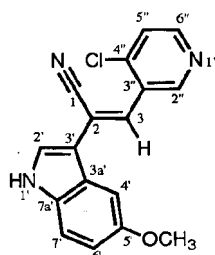
5 A una disolución de etanolato de sodio [preparada a partir de sodio (36 mg, 1,3 mmol, 1,2 eq.) en etanol anhidro (8 ml)] se añadieron, en una atmósfera de argón, (5-metoxi-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (200 mg, 1,1 mmol, 1,0 eq.) y, después de 10 minutos de agitación, 5-metoxi-piridina-3-carbaldehído (175 mg, 1,3 mmol, 1,2 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 99,5/0,5 a 97/3). El producto impuro se trituró con etanol y éter dietílico para dar el compuesto (46) como un polvo amarillo (215 mg, 66 %). TLC: R<sub>f</sub> = 0,44 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 96/4); pf: 162°C; IR ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2.212 (ν<sub>CN</sub>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 3,83 (3H, s, 5'-metoxi), 3,89 (3H, s, 5''-metoxi), 6,90 (1H, d, J<sub>6'-7'</sub> = 8,9 Hz, H6'), 7,40 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 8,9 Hz, H7'), 7,48 (1H, s, H4'), 7,72 (1H, s, H3), 7,78 (1H, s, H2'), 7,91 (1H, s, H4''), 8,32 (1H, m, H6''), 8,61 (1H, s, H2''), 11,66 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz) δ (ppm): 55,6 (5'- y 5''-metoxi), 102,0 (C4'), 108,4 (C2), 110,1 (C3'), 112,3 (C6'), 113,2 (C7'), 118,1 (C1), 118,7 (C4''), 123,9 (C3a'), 127,7 (C2'), 131,4 (C3''), 131,8 (C3), 132,2 (C7a'), 137,5 (C6''), 142,0 (C2''), 154,5 (C5'), 155,1 (C5''); ESI-MS: m/z 306,1 ([M+H]<sup>+</sup>); HRESI-MS: m/z 306,1232 (calc. para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 306,1243; Anal. calc. para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 0,1 H<sub>2</sub>O: C, 70,39; H, 4,99; N, 13,68; O, 10,94.

## Ejemplo 47

(Z)-3-(4-cloro-piridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;

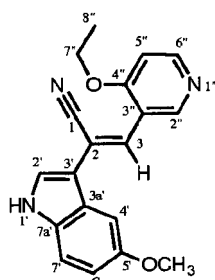


20 A una disolución de metanolato de sodio (30 mg, 0,55 mmol, 1,1 eq.) en etanol anhidro (10 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón, (5-metoxi-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (93 mg, 0,50 mmol, 1,0 eq.) y, después de 10 minutos de agitación, 4-cloro-piridina-3-carbaldehído (85 mg, 0,60 mmol, 1,2 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se retiró el disolvente a presión reducida y el producto bruto se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH, 96/4) para dar dos compuestos diferentes descritos a continuación, después de trituración con éter dietílico (47a) (20 mg, 12 %) y (47b) (40 mg, 25 %) como polvos amarillos, a saber:



30 TLC: R<sub>f</sub> = 0,30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH, 96/4); IR ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2.218 (ν<sub>CN</sub>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 3,82 (3H, s, 5'-metoxi), 6,92 (1H, dd, J<sub>6'-7'</sub> = 8,9 Hz, J<sub>6'-4'</sub> = 2,1 Hz, H6'), 7,44 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 8,9 Hz, H7'), 7,45 (1H, s, H4'), 7,73 (1H, s, H3), 7,74 (1H, d, J<sub>5''-6''</sub> = 5,2 Hz, H5''), 7,84 (1H, s, H2'), 8,59 (1H, d, J<sub>6''-5''</sub> = 5,2 Hz, H6''), 9,06 (1H, s, H2''), 11,76 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz) δ (ppm): 55,9 (5'-metoxi), 101,9 (C4'), 110,2 (C3'), 111,9 (C2), 113,1 (C6'), 113,9 (C7'), 117,7 (C1), 124,4 (C3a'), 125,0 (C5''), 128,7 y 128,9 (C2' y C3), 130,6 (C3''), 132,7 (C7a'), 142,8

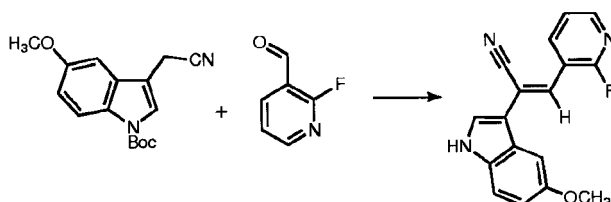
(C4''), 149,9 (C2''), 151,1 (C6''), 155,2 (C5''); ESI-MS:  $m/z$  310,1 ( $[M+H]^+$ ), 332,1 ( $[M+Na]^+$ ), 364,1 ( $[M+Na+MeOH]^+$ ); HRESI-MS:  $m/z$  332,0573 (calc. para  $C_{17}H_{12}N_3O_2NaCl^+$ , 332,0567), y



5 Este último compuesto sin embargo no presenta actividad y, por consiguiente, no se considera en el alcance de la presente invención.

#### Ejemplo 48

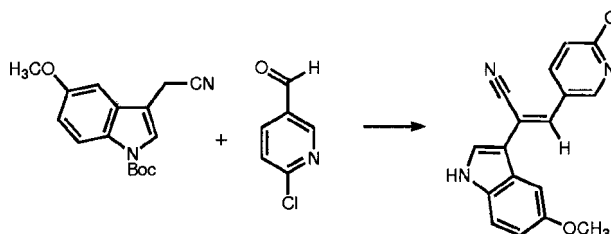
(Z)-3-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;



10 A una disolución de 3-(cianometil)-5-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (719 mg, 2,51 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro (30 ml) se añadió, en una atmósfera de argón, NaH (106 mg, 80 %, 3,52 mmol, 1,4 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se enfrió hasta 0°C antes de la adición de 2-fluoro-piridina-3-carbaldehído (440 mg, 3,52 mmol, 1,4 eq.) en THF anhidro (6 ml). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a 0°C durante 24 horas, a temperatura ambiente durante 24 horas también y después se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 24 horas y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH, 98/2) para dar, después de trituration con éter dietílico, el compuesto (48) como un polvo amarillo (220 mg, 30 %) IR  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2.219 ( $\nu_{CN}$ ), 3.228 ( $\nu_{N-H}$ ); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 3,81 (3H, s, 5'-metoxi), 6,91 (1H, dd,  $J_{6'-7'} = 8,9$  Hz,  $J_{6'-4'} = 2,1$  Hz, H6'), 7,42 (1H, d,  $J_{7'-6'} = 8,9$  Hz, H7'), 7,43 (1H, d,  $J_{4'-6'} = 2,4$  Hz, H4'), 7,53 (1H, m, H5''), 7,64 (1H, s, H3), 7,84 (1H, s, H2'), 8,29 (1H, d,  $J_{6''-5''} = 4,5$  Hz, H6''), 8,49 (1H, m, H4''), 11,73 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  (ppm): 55,5 (5'-metoxi), 101,5 (C4'), 109,8 (C2), 110,0 (C3'), 112,5 (C6'), 113,3 (C7'), 117,3 (C1), 118,0 (1C, d,  $^2J_{C-F} = 28$  Hz, C3''), 122,3 (1C, d,  $^4J_{C-F} = 4$  Hz, C5''), 123,9 (C3a'), 125,8 (C3), 128,1 (C2'), 132,2 (C7a'), 139,4 (1C, d,  $^3J_{C-F} = 3$  Hz, C4''), 147,5 (1C, d,  $^3J_{C-F} = 15$  Hz, C6''), 154,7 (C5'), 159,7 (1C, d,  $^1J_{C-F} = 270$  Hz, C2''); ESI: 294,1 ( $[M+H]^+$ ), 316,1 ( $[M+Na]^+$ ), 348,1 ( $[M+Na+MeOH]^+$ ); HRESI-MS:  $m/z$  316,0861 (calc. para  $C_{17}H_{12}N_3OFNa^+$ , 316,0862).

#### Ejemplo 49

(Z)-3-(6-cloropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;



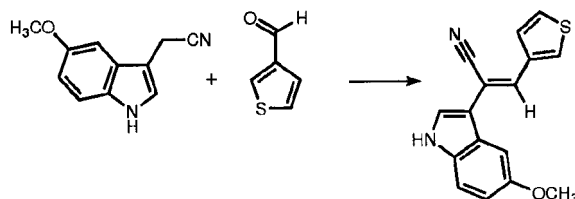
30 A una disolución de 3-(cianometil)-5-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (4,9 g, 17 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro (400 ml) se añadió, en una atmósfera de argón, NaH (930 mg, 80 %, 31 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se enfrió hasta 0°C antes de la adición de 6-cloro-piridina-3-carbaldehído (3 g, 21 mmol, 1,2 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente:

35

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH, 99/1) para dar, después de trituración con éter dietílico, el compuesto (49) como un polvo amarillo (3,8 g, 72 %). TLC: R<sub>f</sub> = 0,40 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH, 96/4); pf: 184°C; IR  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2.208 ( $\nu_{\text{CN}}$ ); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 3,83 (3H, s, 5'-metoxi), 6,90 (1H, dd, J<sub>6'-7'</sub> = 8,9 Hz, J<sub>6'-4'</sub> = 2,1 Hz, H6'), 7,40 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 8,9 Hz, H7'), 7,49 (1H, d, J<sub>4'-6'</sub> = 2,4 Hz, H4'), 7,67 (1H, d, J<sub>5''-4''</sub> = 8,5 Hz, H5''), 7,73 (1H, s, H3), 7,79 (1H, s, H2'), 8,37 (1H, dd, J<sub>4''-5''</sub> = 8,5 Hz, J<sub>4''-2''</sub> = 2,4 Hz, H4''), 8,81 (1H, d, J<sub>2''-4''</sub> = 2,4 Hz, H2''), 11,70 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  (ppm): 55,6 (5'-metoxi), 102,0 (C4'), 108,2 (C2), 110,1 (C3'), 112,4 (C6'), 113,2 (C7'), 117,8 (C1), 123,9 (C3a'), 124,2 (C5''), 128,0 (C2'), 130,3 (C3), 130,4 (C3''), 132,3 (C7a'), 137,9 (C4''), 149,8 (C6''), 150,2 (C2''), 154,6 (C5'); ESI-MS: 310,1 ([M+H]<sup>+</sup>), 334,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); HRESI-MS: *m/z* 310,0733 (calc. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sup>35</sup>Cl<sup>+</sup>, 310,0747).

## Ejemplo 50

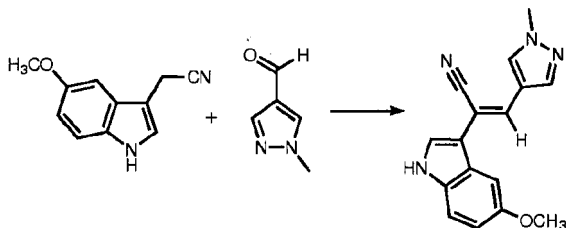
10 (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-tiofen-3-il-acrilonitrilo;



15 A una disolución de metanolato de sodio (204 mg, 3,8 mmol, 1,4 eq.) en etanol anhidro (30 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón, (5-metoxi-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (500 mg, 2,7 mmol, 1,0 eq.) y, después de 30 minutos de agitación, tiofen-3-carbaldehído (235  $\mu$ l, 2,7 mmol, 1,0 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se calentó a 50°C durante 18 horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se retiró el disolvente a presión reducida y el producto bruto se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar, después de trituración con heptano y éter dietílico, el compuesto (50) como un sólido beige (310 mg, 41 %). IR  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2.212 ( $\nu_{\text{CN}}$ ), 3.340 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 3,82 (3H, s, 5'-metoxi), 6,88 (1H, dd, J<sub>6'-7'</sub> = 8,9 Hz, J<sub>6'-4'</sub> = 2,4 Hz, H6'), 7,38 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 8,9 Hz, H7'), 7,42 (1H, d, J<sub>4'-6'</sub> = 2,4 Hz, H4'), 7,69 (1H, d, J<sub>4''-5''</sub> = 5,1 Hz, H4''), 7,70 (1H, m, H3), 7,72 (1H, m, H2'), 7,79 (1H, dd, J<sub>5''-4''</sub> = 5,1 Hz, J<sub>5''-2''</sub> = 1,3 Hz, H5''), 8,10 (1H, m, H2''), 11,54 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  (ppm): 55,5 (5'-metoxi), 101,7 (C4'), 103,8 (C2), 109,9 (C3'), 112,1 (C6'), 113,0 (C7'), 118,1 (C1), 124,0 (C3a'), 126,5 (C4'' y C5''), 127,3 (C2'), 128,0 (C2''), 130,6 (C3), 132,2 (C7a'), 136,6 (C3''), 154,3 (C5'); ESI-MS: 281,1 ([M+H]<sup>+</sup>), 303,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); HRESI-MS: *m/z* 303,0568 (calc. para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sup>Na</sup><sup>+</sup>, 303,0568).

## Ejemplo 51

(Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-acrilonitrilo;

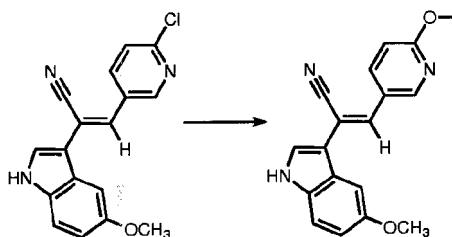


30 A una disolución de metanolato de sodio (204 mg, 3,8 mmol, 1,4 eq.) en etanol anhidro (30 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón, (5-metoxi-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (500 mg, 2,7 mmol, 1,0 eq.) y, después de 30 minutos de agitación, 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (326 mg, 3,0 mmol, 1,1 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se calentó a 50°C durante 18 horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se retiró el disolvente a presión reducida y el producto bruto se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH, 99/1 a 98/2) para dar, después de trituración con heptano y éter dietílico, el compuesto (51) como un polvo beige (640 mg, 85 %); Pf: 178°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 3,81 (3H, s, 5'-metoxi), 3,92 (3H, s, N-metilo), 6,90 (1H, dd, J<sub>6'-7'</sub> = 8,7 Hz, J<sub>6'-4'</sub> = 2,3 Hz, H6'), 7,37 (1H, d, J<sub>7'-6'</sub> = 8,7 Hz, H7'), 7,38 (1H, m, H4'), 7,55 (1H, s, H3), 7,61 (1H, s, H2'), 8,00 (1H, s, H3''), 8,24 (1H, s, H5''), 11,43 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  (ppm): 38,8 (N-metilo), 55,6 (5'-metoxi), 101,5 (C2), 101,5 (C4'), 109,8 (C3'), 111,9 (C6'), 112,9 (C7'), 117,4 (C4''), 119,3 (C1), 124,0 (C3a'), 125,6 (C2'), 128,5 (C3), 131,0 (C5''), 132,1 (C7a'), 138,8 (C3''), 154,1 (C5'); ESI-MS: *m/z* 264,1 ([M+H]<sup>+</sup>), 286,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); HRESI-MS: *m/z* 301,1060 (calc. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sup>Na</sup><sup>+</sup>, 301,1065); Anal. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O, 0,1 H<sub>2</sub>O: C, 68,61; H, 5,11; N, 20,00; O, 6,55. Encontrado: C, 68,73; H, 5,33; N, 19,69.

## Ejemplo 52



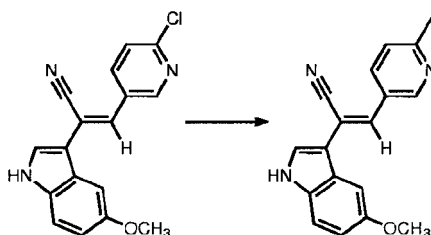
(Z)-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;



A una mezcla de (Z)-3-(6-cloropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo (300 mg, 0,97 mmol, 1,0 eq.) en DMSO anhidro (5 ml) y metanol (5 ml) se añadió NaH (232 mg, 80 %, 7,75 mmol, 8 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se calentó a 90°C durante 3 días. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se retiró parcialmente el disolvente a presión reducida y el producto bruto se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y después se evaporó. El residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto (52) como un sólido amarillo (250 mg, 85 %). IR  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2.213 ( $\nu_{\text{CN}}$ ), 3.322 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 3,82 (3H, s, 5'-metoxi), 3,92 (3H, s, H7''), 6,89 (1H, dd,  $J_{6'-7'} = 8,9$  Hz,  $J_{6'-4'} = 2,1$  Hz, H6'), 6,99 (1H, d,  $J_{5''-4''} = 8,7$  Hz, H5''), 7,39 (1H, d,  $J_{7'-6'} = 8,9$  Hz, H7'), 7,45 (1H, d,  $J_{4'-6'} = 2,1$  Hz, H4'), 7,67 (1H, s, H3), 7,73 (1H, s, H2'), 8,32 (1H, dd,  $J_{4''-5''} = 8,7$  Hz,  $J_{4''-2''} = 2,4$  Hz, H4''), 8,62 (1H, d,  $J_{2''-4''} = 2,4$  Hz, H2''), 11,58 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  (ppm): 54,0 (C7''), 56,0 (5'-metoxi), 102,2 (C4'), 105,6 (C2), 110,7 (C3'), 111,2 (C5''), 112,7 (C6'), 113,6 (C7'), 119,0 (C1), 124,5 (C3a'), 125,1 (C3''), 127,3 (C2'), 132,6 (C7a'), 133,3 (C3), 138,1 (C4''), 148,8 (C2''), 154,9 (C5'), 164,1 (C6''); ESI-MS:  $m/z$  306,1 ([M+H]<sup>+</sup>), 328,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); HRESI-MS:  $m/z$  328,1063 (calc. para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>, 328,1062).

#### Ejemplo 53

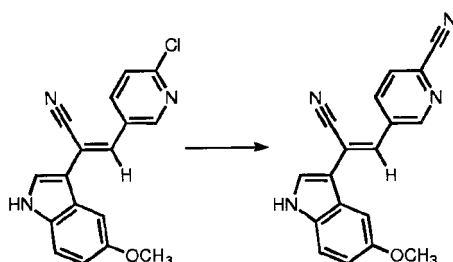
(Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(6-metilpiridin-3-il)-acrilonitrilo;



A una mezcla de (Z)-3-(6-cloropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo (200 mg, 0,64 mmol, 1,0 eq.) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (37 mg, 0,03 mmol, 0,05 eq.) en THF anhidro y desgasificado (10 ml) se añadió, en una atmósfera de argón, una disolución de AlMe<sub>3</sub> en hexano (640  $\mu$ l, 2,0 M, 1,28 mmol, 2,0 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se calentó a 60°C durante 14 horas y después, se inactivó con una disolución acuosa saturada de sal de Rochelle, después de enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y después se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto (53) como un sólido amarillo (170 mg, 92 %). IR  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2.206 ( $\nu_{\text{CN}}$ ); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 2,53 (3H, s, H7''), 3,83 (3H, s, 5'-metoxi), 6,89 (1H, dd,  $J_{6'-7'} = 8,7$  Hz,  $J_{6'-4'} = 2,1$  Hz, H6'), 7,40 (2H, d,  $J_{7'-6'} = 8,7$  Hz,  $J_{5''-4''} = 8,7$  Hz, H7' y H5''), 7,46 (1H, d,  $J_{4'-6'} = 2,1$  Hz, H4'), 7,71 (1H, s, H3), 7,76 (1H, s, H2'), 8,23 (1H, dd,  $J_{4''-5''} = 8,7$  Hz,  $J_{4''-2''} = 2,3$  Hz, H4''), 8,85 (1H, d,  $J_{2''-4''} = 2,4$  Hz, H2''), 11,63 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  (ppm): 24,8 (C7''), 56,4 (5'-metoxi), 102,7 (C4'), 107,9 (C2), 111,1 (C3'), 113,2 (C6'), 114,0 (C7'), 119,1 (C1), 123,9 (C5''), 124,9 (C3a'), 128,2 (C2'), 128,9 (C3''), 133,1 (C7a'), 133,5 (C3), 135,6 (C4''), 150,3 (C2''), 155,3 (C5'), 159,3 (C6''); ESI-MS:  $m/z$  290,1 ([M+H]<sup>+</sup>); HRESI-MS:  $m/z$  290,1295 (calc. para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, 290,1293).

#### Ejemplo 54

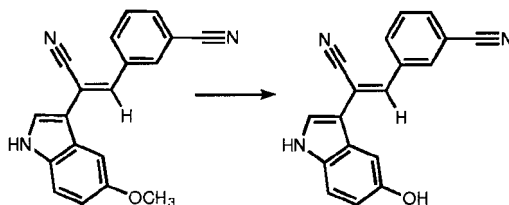
(Z)-5-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-picolinonitrilo;



A una disolución de (Z)-3-(6-cloropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo (300 mg, 0,97 mmol, 1,0 eq.) en NMP anhidro (4,0 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón,  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (182 mg, 1,55 mmol, 1,6 eq.) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (56 mg, 0,05 mmol, 0,05 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se calentó a 100°C durante 8 horas y después, se inactivó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, después de enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y después se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto (54) como un polvo naranja (280 mg, 96 %). Pf: 221°C; IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2.216 y 2.233 ( $\nu_{\text{CN}}$ );  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 3,83 (3H, s, 5-metoxi), 6,91 (1H, dd,  $J_{6'-7'} = 8,9$  Hz,  $J_{6'-4'} = 2,1$  Hz, H6'), 7,41 (1H, d,  $J_{7'-6'} = 8,9$  Hz, H7'), 7,52 (1H, d,  $J_{4'-6'} = 2,1$  Hz, H4'), 7,77 (1H, s, H1''), 7,85 (1H, s, H2'), 8,14 (1H, d,  $J_{3-4} = 8,1$  Hz, H3), 8,51 (1H, dd,  $J_{4-3} = 8,1$  Hz,  $J_{4-6} = 2,1$  Hz, H4), 9,11 (1H, d,  $J_{6-4} = 2,1$  Hz, H6), 11,80 (1H, s, H indólico);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  (ppm): 55,6 (5'-metoxi), 102,3 (C4'), 110,3 (C2''), 111,0 (C3'), 112,5 (C6'), 113,3 (C7'), 117,5 (C del nitrilo), 123,9 (C3a'), 128,8 (C3), 128,9 (C2'), 129,1 (C1''), 131,1 (C2), 132,4 (C7a'), 134,6 (C5), 135,5 (C4), 151,3 (C6), 154,8 (C5'); ESI-MS:  $m/z$  301,1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); HRESI-MS:  $m/z$  301,1096 (calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}^+$ , 301,1089).

## Ejemplo 55

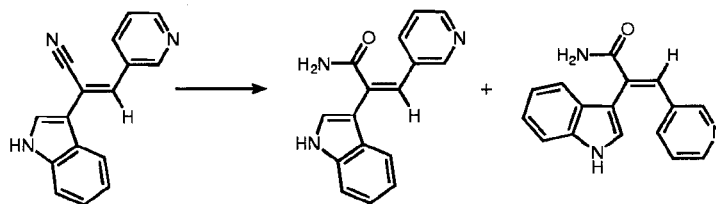
(Z)-3-[2-ciano-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzonitrilo;



A una mezcla de 54 (Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzonitrilo (300 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano anhidro (4 ml) enfriada a -78°C se añadió, en una atmósfera de argón, una disolución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano (3 ml, 3,0 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se inactivó con etanol. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y después se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto (55) como un polvo naranja (260 mg, 91 %). IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2.213 y 2.227 ( $\nu_{\text{CN}}$ ), 3.292 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ), 3.390 ( $\nu_{\text{O-H}}$ );  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 6,77 (1H, dd,  $J_{6'-7'} = 8,9$  Hz,  $J_{6'-4'} = 2,4$  Hz, H6'), 7,30 (1H, d,  $J_{7'-6'} = 8,9$  Hz, H7'), 7,37 (1H, d,  $J_{4'-6'} = 2,4$  Hz, H4'), 7,65 (1H, s, H3), 7,71 (1H, m, H5''), 7,73 (1H, s, H2'), 7,86 (1H, d,  $J_{6''-5''} = 7,6$  Hz, H6''), 8,20 (1H, d,  $J_{4''-6''} = 7,6$  Hz, H4''), 8,25 (1H, s, H2''), 11,55 (1H, s, H indólico);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  (ppm): 104,3 (C4'), 109,0 (C2), 110,1 (C3'), 112,8 (C6'), 112,4 (C3''), 113,3 (C6'), 113,4 (C7'), 118,4 y 118,9 (C1 y C del nitrilo), 124,9 (C3a'), 128,0 (C2'), 130,5 (C4''), 132,0 (C7a'), 132,5, 132,8 y 132,9 (C2''); C5'' y C3), 136,6 (C1''), 152,6 (C5'); ESI-MS:  $m/z$  308,1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); HRESI-MS:  $m/z$  308,0789 (calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}^+$ , 308,0800).

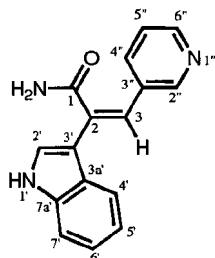
## Ejemplo 56

(Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilamida;



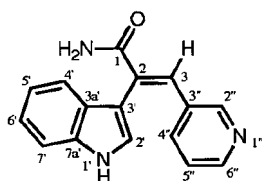
A una disolución de (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo (600 mg, 2,4 mmol, 1,0 eq.) en terc-butanol (20 ml) se añadió hidróxido de potasio pulverizado (2,24 g, 40 mmol, 16,7 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después

se retiró parcialmente el disolvente a presión reducida y el producto bruto se solubilizó en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y cloruro de amonio acuoso saturado, y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97/3 a 91/9) para dar el compuesto (56) como un polvo cristalino amarillo (407 mg, 64 %).



5  
 10  
 15  
 TLC: R<sub>f</sub> = 0,32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 90/10); pf: 96 °C; IR ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1.650 (ν<sub>C=O</sub>), 3.158 (ν<sub>N-H</sub>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 6,96 (1H, s, H3), 7,13 (1H, t, J<sub>5'-4''</sub> = J<sub>5'-6''</sub> = 7,9 Hz, H5'), 7,19 (1H, t, J<sub>6'-5''</sub> = J<sub>6'-7''</sub> = 7,9 Hz, H6'), 7,37 (1H, dd, J<sub>5'-4''</sub> = 7,9 Hz, J<sub>5'-6''</sub> = 4,9 Hz, H5''), 7,46 (1H, d, J<sub>7'-6''</sub> = 7,9 Hz, H7'), 7,57 (1H, s, H de la amida), 7,90 (1H, s, H de la amida), 7,96 (1H, d, J<sub>4'-5''</sub> = 7,9 Hz, H4''), 7,99 (1H, d, J<sub>4'-5''</sub> = 7,9 Hz, H4'), 8,41 (1H, d, J<sub>6'-5''</sub> = 4,9 Hz, H6''), 8,76 (1H, s, H2''), 11,46 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz) δ (ppm): 112,2 (C7'), 113,0 (C3'), 117,0 (C3), 120,0 (C5'), 120,2 (C4'), 121,9 (C6'), 123,4 (C5''), 124,5 (C3a'), 126,0 (C2'), 132,8 (C3''), 134,2 (C4''), 136,7 (C2), 137,1 (C7a'), 147,3 (C6''), 149,3 (C2''), 171,3 (C de la amida); ESI-MS: *m/z* 264,1 ([M+H]<sup>+</sup>), 286,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); HRESI-MS: *m/z* 264,1134 (calc. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, 264,1137).

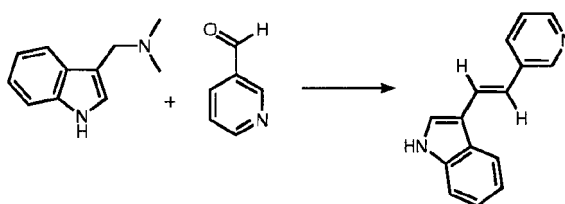
Las fracciones restantes se combinaron, se concentraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto a continuación como un polvo amarillo (66 mg, 10 %):



Este último compuesto, sin embargo, no muestra actividad y por consiguiente no se considera en el alcance de la presente invención.

#### Ejemplo 57

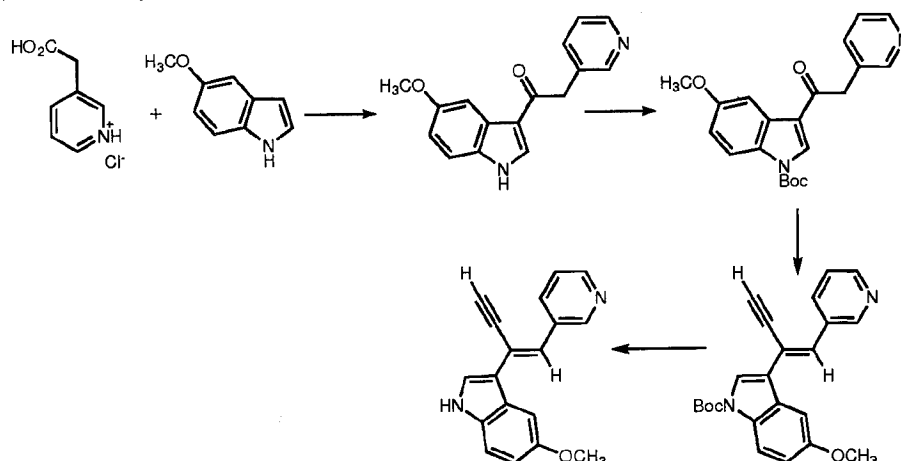
20 (E)-3-(2-(piridin-3-il-vinil)-1H-indol);



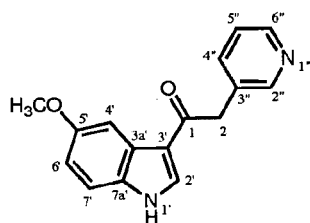
25  
 30  
 35  
 A una disolución de gramina (174 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq.) en acetonitrilo anhidro (3 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón, piridina-3-carbaldehído (94 μl, 1,0 mmol, 1,0 eq.) y tributilfosfina (375 μl, 1,5 mmol, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a temperatura de reflujo durante 26 horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc, 60/40 a 40/60). El producto impuro se trituró con etanol y éter dietílico para dar el compuesto (57) como cristales amarillos (180 mg, 82 %). TLC: R<sub>f</sub> = 0,18 (heptano/EtOAc, 50/50); p.f.: 190 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 7,11 (1H, d, J<sub>2-1</sub> = 16,5 Hz, H2), 7,13 (1H, m, H5'), 7,18 (1H, m, H4'), 7,36 (1H, m, H5''), 7,43 (1H, d, J<sub>7'-6''</sub> = 7,6 Hz, H7'), 7,56 (1H, d, J<sub>1-2</sub> = 16,5 Hz, H1), 7,68 (1H, s, H2'), 8,01 (1H, m, H4''), 8,04 (1H, d, J<sub>4'-5''</sub> = 7,6 Hz, H4'), 8,37 (1H, m, H6''), 8,76 (1H, s, H2''), 11,39 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz) δ (ppm): 112,0 (C7'), 113,5 (C3'), 119,4 (C2), 119,8 y 119,9 (C4' y C5'), 121,9 (C6'), 123,7 (C5''), 124,7 (C1), 125,1 (C3a'), 126,7 (C2'), 131,4 (C4''), 134,3 (C3''), 137,1 (C7a'), 147,0 (C6''), 147,5 (C2''); ESI-MS: *m/z* 221,1 ([M+H]<sup>+</sup>), HRESI-MS: *m/z* 221,1076 (calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>, 221,1079); Anal. calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>, 0,1 H<sub>2</sub>O: C, 81,13; H, 5,54; N, 12,61. Encontrado: C, 81,07; H, 5,48; N, 12,47.

#### Ejemplo 58

(E)-5-metoxi-3-(1-(piridin-3-il)but-1-en-3-in-2-il)-1H-indol;



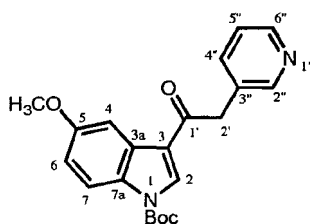
## 1) Preparación de 1-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-2-piridin-3-il-etanona



5 Una mezcla de hidrocloreto 3-piridilacético reducido en polvo (2,36 g, 13,6 mmol, 1,0 eq.) en anhídrido acético se calentó en un tubo sellado a 85°C durante 60 minutos y después se añadió 5-metoxiindol (2 g, 13,6 mmol, 1,0 eq.). El todo se calentó a 85°C durante 20 minutos y después 105°C durante 30 minutos. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se añadieron acetato de etilo y agua. El pH se ajustó a 7 con carbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y después la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>.

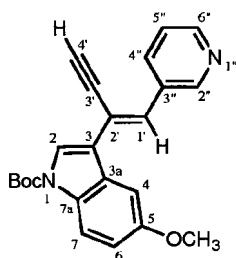
10 El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH, 96/4 a 94/6). El producto impuro se trituró con etanol y éter dietílico para dar 1-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-2-piridin-3-il-etanona como un polvo beige (1,74 g, 48 %).

## 2) Preparación de 5-metoxi-3-(2-(piridin-3-il)acetil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



15 A una disolución de 1-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-2-piridin-3-il-etanona (1,00 g, 3,8 mmol, 1,0 eq.) y (Boc)<sub>2</sub>O (1,20 ml, 5,6 mmol, 1,5 eq.) en diclorometano anhidro (70 ml) se añadió, en una atmósfera de argón, DMAP (17 mg, 0,14 mmol, 0,04 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc/EtOH, 100/0 a 90/10) para dar, después de trituración con éter dietílico, 5-metoxi-3-(2-(piridin-3-il)acetil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1,28 g, 93 %).

## 20 3) Preparación de (E)-5-metoxi-3-(1-(piridin-3-il)but-1-en-3-in-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



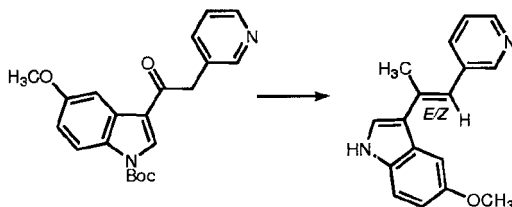
5 A una disolución de trimetilsililacetileno (5,5 ml, 39,3 mmol, 12,0 eq.) en THF anhidro y desgasificado (240 ml) se añadió, en una atmósfera de argón y a  $-78^{\circ}\text{C}$ , una disolución de n-BuLi en hexano (24,6 ml, 1,6 M, 39,3 mmol, 12,0 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a  $-78^{\circ}\text{C}$  y después a temperatura ambiente. Se añadió poco a poco cetona 5-metoxi-3-(2-(piridin-3-il)acetil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 3,3 mmol, 1,0 eq.) y después se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta  $0^{\circ}\text{C}$ , se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se evaporó a presión reducida y el producto bruto se separó del reaccionante de cetona por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc, 60/40). Al residuo de alcohol recogido en tolueno (150 ml) se añadió  $\text{KHSO}_4$  (2,7 g, 19,6 mmol) y la mezcla se calentó a  $70^{\circ}\text{C}$  durante 40 horas y se inactivó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, después de enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó. El producto bruto se recogió en etanol (50 ml), se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,43 g, 3,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró el disolvente y el residuo se recogió en acetato de etilo. Después se evaporó a presión reducida para dar, después de trituración con éter dietílico, (E)-5-metoxi-3-(1-(piridin-3-il)but-1-en-3-in-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido beige (790 mg, 64 %).

#### 4) Preparación de (E)-5-metoxi-3-(1-(piridin-3-il)but-1-en-3-in-2-il)-1H-indol

20 A una mezcla de (E)-5-metoxi-3-(1-(piridin-3-il)but-1-en-3-in-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 0,72 mmol, 1,0 eq.) en etanol (40 ml) se añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,2 g, 8,6 mmol, 12,0 eq.) y metanolato de sodio (232 mg, 4,3 mmol, 6,0 eq.), y después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se retiró el disolvente y el residuo se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y después se evaporó a presión reducida para dar, después de trituración con éter dietílico, el compuesto (58) como un polvo amarillento (180 mg, 91 %); p.f.:  $136^{\circ}\text{C}$ ; IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2.089 ( $\nu_{\text{CC}}$  alquino);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 3,81 (3H, s, 5-metoxi), 4,64 (1H, s,  $\text{H}4'$ ), 6,84 (1H, dd,  $J_{6-7} = 8,9$  Hz,  $J_{6-4} = 2,3$  Hz, H6), 7,29 (1H, s,  $\text{H}1'$ ), 7,35 (1H, d,  $J_{7-6} = 8,9$  Hz, H7), 7,42 (1H, dd,  $J_{5'-4''} = 7,3$  Hz,  $J_{5''-6''} = 4,5$  Hz,  $\text{H}5''$ ), 7,49 (1H, d,  $J_{4-6} = 2,3$  Hz, H4), 7,67 (1H, s, H2), 8,46 (2H, m,  $\text{H}4''$  y  $\text{H}6''$ ), 9,03 (1H, s,  $\text{H}2''$ ), 11,37 (1H, s, H indólico);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  (ppm): 55,4 (5-metoxi), 82,5 ( $\text{C}3'$ ), 86,7 ( $\text{C}4'$ ), 102,2 ( $\text{C}4$ ), 111,7 ( $\text{C}6$ ), 112,8 ( $\text{C}7$ ), 114,2 ( $\text{C}2'$ ), 117,7 ( $\text{C}3$ ), 123,2 ( $\text{C}5''$ ), 124,4 ( $\text{C}3\text{a}$ ), 126,4 ( $\text{C}1'$ ), 127,0 ( $\text{C}2$ ), 132,2 ( $\text{C}7\text{a}$ ), 132,7 ( $\text{C}3''$ ), 134,3 ( $\text{C}4''$ ), 147,9 ( $\text{C}6''$ ), 149,8 ( $\text{C}2''$ ), 154,0 ( $\text{C}5$ ); ESI-MS:  $m/z$  275,1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); HRESI-MS:  $m/z$  275,1176 (calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}^+$ , 275,1184).

#### Ejemplo 59

#### 5-metoxi-3-(1-(piridin-3-il)prop-1-en-2-il)-1H-indol;

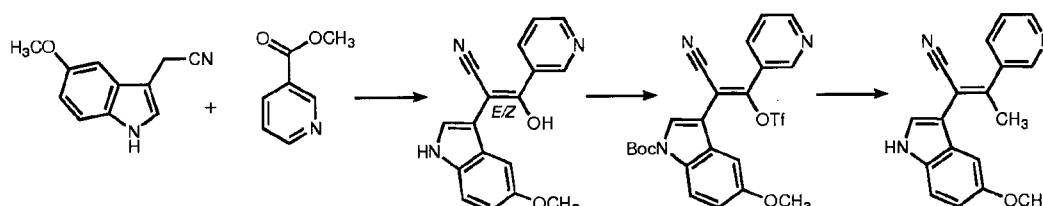


35 A una disolución de MeLi en éter dietílico (5,1 ml, 1,6 M, 8,2 mmol, 6,0 eq.) y THF anhidro y desgasificado (70 ml) se añadió, en una atmósfera de argón y a  $10^{\circ}\text{C}$ , cetona 5-metoxi-3-(2-(piridin-3-il)acetil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 3,3 mmol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a  $10^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos y después se enfrió hasta  $0^{\circ}\text{C}$  y se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó a presión reducida. Al residuo de alcohol recogido en tolueno (70 ml) se añadió  $\text{KHSO}_4$  (1,1 g, 8,2 mmol) y la mezcla se calentó a  $70^{\circ}\text{C}$  durante 18 horas y se inactivó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, después de enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ , 99/1 a 97/3) para dar los dos diastereoisómeros representados en la presente memoria sólo por el compuesto (59), a saber, el principal (E), como un merengue amarillo (200 mg, 56 %, relación E/Z: 80/20). TLC: Rf = 0,30 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ , 96/4);  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2.925 ( $\nu_{\text{C-H}}$  alifático);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  isómero E (ppm): 2,29 (3H, s,  $3\text{H}3'$ ), 3,80 (3H, s, 5-metoxi), 6,82

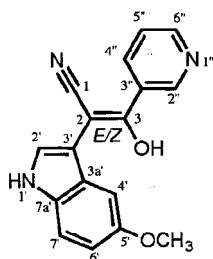
(1H, dd,  $J_{6-7} = 8,9$  Hz,  $J_{6-4} = 2,3$  Hz, H6), 6,93 (1H, s, H1'), 7,33 (1H, d,  $J_{7-6} = 8,9$  Hz, H7), 7,39 (2H, m, H4 y H5''), 7,59 (1H, s, H2), 7,82 (1H, d,  $J_{4''-5''} = 7,9$  Hz, H4''), 8,40 (1H, d,  $J_{6''-5''} = 4,6$  Hz, H6''), 8,63 (1H, s, H2''), 11,21 (1H, s, H indólico);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  isómero E (ppm): 18,5 (C3'), 55,9 (5-metoxi), 103,0 (C4), 111,8 (C6), 113,1 (C7), 118,1 (C3), 119,2 (C1'), 123,7 (C5''), 125,3 (C3a), 126,1 (C2), 132,7 (C7a), 134,8 (C3''), 135,1 (C2'), 136,2 (C4''), 146,8 (c6''), 150,4 (C2''), 154,4 (C5); ESI-MS:  $m/z$  265,2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); HRESI-MS:  $m/z$  265,1340 (calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}^+$ , 265,1341).

## Ejemplo 60

(Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(piridin-3-il)-but-2-enonitrilo;

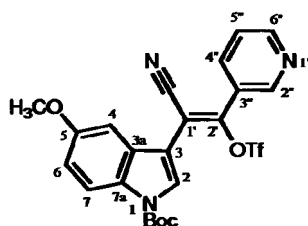


1) Preparación de 3-hidroxi-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(piridin-3-il)acrilonitrilo



A una suspensión de NaH (780 mg, 80 %, 26 mmol, 1,6 eq.) en THF anhidro (50 ml) se añadieron, en una atmósfera de argón, (5-metoxi-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (3 g, 16 mmol, 1,0 eq.) y, después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, nicotinato de metilo (2,9 g, 21 mmol, 1,3 eq.). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 60°C durante 13 horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se trató con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ , 96/4 a 95/5) para dar 3-hidroxi-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(piridin-3-il)acrilonitrilo como motas naranjas (2,5 g, 53 %, relación E/Z: 85/15).

2) Preparación de (E)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)-2-trifluorometilsulfoniloxi)vinil)-5-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo



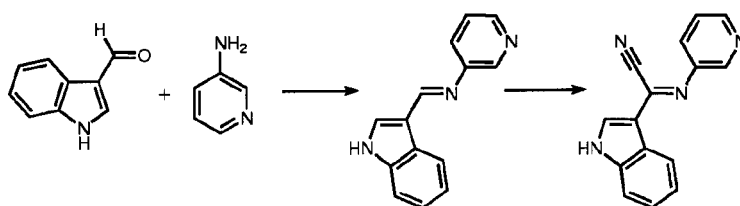
A una disolución de (E/Z)-3-hidroxi-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(piridin-3-il)acrilonitrilo como motas naranjas (4,5 g, 15,4 mmol, 1,0 eq.) en NMP anhidra (160 ml) mantenida a 0°C se añadieron, en una atmósfera de argón, feniltriflimida (5,5 g, 15,4 mmol, 1 eq.) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,1 g, 15,4 mmol, 1,0 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos, y después se diluyó con acetato de etilo frío. La capa se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. Al triflato en acetato de etilo se añadieron, en una atmósfera de argón y a 0°C,  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (3,6 ml, 16,9 mmol, 1,1 eq.) y DMAP (0,18 g, 1,5 mmol, 0,1 eq.). La mezcla se agitó a 0°C durante 40 minutos, y después se inactivó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato. La capa se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/AcOEt, 70/30) para dar (E)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)-2-trifluorometilsulfoniloxi)vinil)-5-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido naranja (6,1 g, 76 %).

## 3) Preparación de (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(piridin-3-il)-but-2-enonitrilo

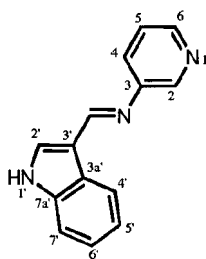
A una mezcla de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (44 mg, 0,04 mmol, 0,05 eq.) y (E)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)-2-trifluorometilsulfonilo)vinil)-5-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,76 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro y desgasificado (12,0 ml) se añadió, en una atmósfera de argón, una disolución de AlMe<sub>3</sub> en hexano (760 µl, 2,0 M, 1,52 mmol, 2,0 eq.). El aparato de reacción se protegió de la luz y la mezcla se calentó a 50°C durante 8 horas, y después, se inactivó con una disolución acuosa saturada de sal de Rochelle, después de enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y después se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en una mezcla de diclorometano (20,0 ml) y TFA (5,0 ml), y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se inactivó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y después la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/AcOEt, 60/40 a 30/70) para dar, después de trituración con éter dietílico, el compuesto (60) como un sólido amarillo (120 mg, 55 %). IR  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2.213 ( $\nu_{\text{CN}}$ ); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 2,32 (3H, s, 4-metilo), 3,78 (3H, s, 5'-metoxi), 6,86 (1H, dd,  $J_{6'-7'} = 8,9$  Hz,  $J_{6'-4'} = 2,3$  Hz, H6'), 7,10 (1H, d,  $J_{4'-6'} = 2,3$  Hz, H4'), 7,39 (1H, d,  $J_{7'-6'} = 8,9$  Hz, H7'), 7,54 (1H, dd,  $J_{5'-4''} = 7,9$  Hz,  $J_{5'-6''} = 4,7$  Hz, H5''), 7,62 (1H, m, H2'), 8,06 (1H, d,  $J_{4'-5''} = 7,9$  Hz, H4''), 8,65 (1H, d,  $J_{6'-5''} = 4,7$  Hz, H6''), 8,85 (1H, d,  $J_{2''-4''} = 1,8$  Hz, H2''), 11,52 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  (ppm): 22,7 (C4), 55,9 (5'-metoxi), 101,3 (C4'), 106,2 (C2), 108,0 (C3'), 112,6 (C6'), 113,4 (C7'), 119,4 (C1), 123,9 (C5''), 126,2 (C3a'), 127,7 (C2'), 131,4 (C3''), 136,0 (C4''), 137,3 (C7a'), 148,8 (C6''), 150,2 (C2''), 150,9 (C3), 154,4 (C5'); ESI-MS:  $m/z$  290,1 ([M+H]<sup>+</sup>), 312,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); HRESI-MS:  $m/z$  312,1125 (calc. para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>, 312,1113).

## Ejemplo 61

(Z)-(1H-indol-3-il)-(piridin-3-ilimino)-acetonitrilo;



## 25 1) Preparación de (Z)-(1H-indol-3-ilmetileno)-piridin-3-amina



Una mezcla de indol-3-carbaldehído (1 g, 6,9 mmol, 1,0 eq.) y piridin-3-ilamina (843 mg, 9,0 mmol, 1,3 eq.) en diclorometano anhidro (15 ml) se calentó en un tubo sellado a temperatura de reflujo durante 36 horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después el residuo insoluble se filtró, se lavó con diclorometano y éter dietílico para dar (Z)-(1H-indol-3-ilmetileno)-piridin-3-amina como un polvo beige (1,5 g, Rdt: 98 %).

## 2) Preparación de (Z)-(1H-indol-3-il)-(piridin-3-ilimino)-acetonitrilo

A una disolución de (Z)-(1H-indol-3-ilmetileno)-piridin-3-amina (400 mg, 1,8 mmol, 1,0 eq.) en DMSO anhidro (30 ml) se añadió cianuro de sodio (266 mg, 5,4 mmol, 3,0 eq.). El todo se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de argón, y después en aire burbujeante durante 40 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa de bicarbonato, y después se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trituró con etanol y éter dietílico para dar el compuesto (61) como un polvo amarillo (290 mg, 65 %). IR  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1.573 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 2.213 ( $\nu_{\text{CN}}$ ); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,26 (1H, t,  $J_{5'-6'} = J_{5'-4'} = 7,9$  Hz, H5'), 7,33 (1H, t,  $J_{6'-5'} = J_{6'-7'} = 7,9$  Hz, H6'), 7,51 (1H, dd,  $J_{5'-4'} = 8,0$  Hz,  $J_{5'-6''} = 4,7$  Hz, H5''), 7,56 (1H, d,  $J_{7'-6'} = 7,9$  Hz, H7'), 7,66 (1H, d,  $J_{4'-5''} = 8,0$  Hz, H4''), 8,27 (1H, d,  $J_{4'-5''} = 7,9$  Hz, H4'), 8,30 (1H, s, H2'), 8,45 (1H, d,  $J_{2''-4''} = 2,4$  Hz, H2''), 8,48 (1H, d,  $J_{6'-5''} = 4,7$  Hz, H6''), 12,35 (1H, s, H indólico); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75,5 MHz)  $\delta$  (ppm): 111,1 (C3'), 112,7 (C7'), 113,6 (C1), 121,7 (C4'), 122,3 (C5'), 123,8 (C5''), 124,1 (C6'), 128,0 (C4''), 135,2 (C2'), 136,2 (C2), 137,5 (C7a'), 141,7 (C2''), 146,3 (C3''), 146,7 (C6''); ESI-MS:  $m/z$  247,1 ([M+H]<sup>+</sup>); HRESI-MS:  $m/z$  247,0972 (calc. para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup>, 247,0984); Anal. calc.

para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>, 0,1 H<sub>2</sub>O: C, 72,63; H, 4,14; N, 22,58. Encontrado: C, 72,14; H, 4,11; N, 22,32.

#### Ejemplo 62

Algunos compuestos de los ejemplos previos han sido el sujeto de ensayos que han demostrado su relevancia específica como sustancias inhibitoras contra MKLP-2.

#### 5 Materiales y métodos

a-Materiales. Las células competentes BL21(DE3) se compraron en Novagen. Las columnas His-trap FF (1 ml) y la columna Superose 12 se adquirieron en GE Healthcare. Los concentradores Amicon Ultra fueron de Millipore. El kit de mutagénesis silenciosa QuickChange se obtuvo de Stratagene. El taxol, nocodazol, dihidrocitochalasina B, SYBR GREEN I, y el anticuerpo monoclonal primario antitubulina de ratón se adquirieron en Sigma. La agarosa de bajo punto de fusión se obtuvo de Invitrogen. Las enzimas de restricción NcoI y XhoI se compraron en NEB Biolabs. El DMEM se obtuvo de Life Technologies, Rockville, MD.

b-Clonación. Los clones de expresión para MKLP-2<sub>1-519</sub> (que codifican los residuos 1 a 519) se obtuvieron como sigue: en primer lugar, se eliminó el sitio de restricción de XhoI en el cDNA de MKLP-2 por mutagénesis silenciosa usando cebadores directo (5'-c agc aag ttg act cgC gtg ttc caa ggt ttc-3') e inverso (5'-gaa acc ttg gaa cac Gcg agt caa ctt gct g-3'). Por consiguiente, XhoI no podía restringir clones positivos. En segundo lugar, se sintetizó por PCR un fragmento que codificaba para los primeros 519 residuos N-terminales con los siguientes cebadores directo (5'-ta ggc tgc cct gcc gCg ATG Gcg caa ggg atc ctt t-3') e inverso (5'-ttc ctt gat gaa cga ctC GaG gga tgg gaa tcc cag-3'). El producto de PCR sintetizado y el vector pETM-20 (proteína de fusión N-terminal con Trx, sitio de restricción de TEV, etiqueta his) se digirieron usando enzimas de restricción NcoI y XhoI y gel purificado. Después de la ligadura y transformación los clones resultantes se ensayaron en cuanto a la presencia de un inserto del tamaño correcto usando las enzimas de restricción mencionadas anteriormente. Se expresaron clones positivos en cultivos de 3 ml y se ensayaron en cuanto a expresión de proteínas usando western blots. Todos los clones que expresaron MKLP-2 soluble fueron verificados por secuenciación de ADN.

c- Expresión y purificación de constructos de MKLP-2. Para la expresión de proteínas se transformó el plásmido de expresión de MKLP-2 en células huésped de E. coli BL21(DE3) competentes. Se transfirió una colonia de bacterias transformadas a 5-20 ml de medio LB con antibióticos apropiados y se precultivaron durante una noche a 37°C. El cultivo bacteriano se transfirió a 1 l de medio 2xYT (suplementado con antibióticos apropiados) y se cultivó a 37°C hasta que se obtuvo una OD<sub>600</sub> de 0,6-1,0. Las células fueron inducidas con IPTG 0,5 mM y cultivadas a 20°C durante 20-24 h. Se cosecharon las bacterias por centrifugación, se congelaron en nitrógeno líquido, y se almacenaron a -80°C. Todas las etapas de purificación posteriores se llevaron a cabo a 4°C. Se resuspendieron las células en 20 ml de tampón de resuspensión (PIPES 20 mM, pH 7,3, NaCl 200 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, Na-EGTA 1 mM, imidazol 10 mM, DNAsa 0,2 mg/ml, lisozima 0,5 mg/ml, y PMSF 1 mM), se incubaron durante 30 minutos, se rompieron tres veces por sonicación durante 1 minuto, y se centrifugaron durante 60 minutos a 19.000 rpm (rotor Beckmann JA-20, a 4°C). El sobrenadante se cargó sobre una columna His-trap FF cargada con Ni de 1 ml equilibrada previamente en tampón A (PIPES 20 mM, pH 7,3, NaCl 200 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, Na-EGTA 1 mM, imidazol 10 mM). Después de lavar con tampón A (50 volúmenes de columna), la columna se lavó extensamente con tampón B (PIPES 20 mM, pH 7,3, NaCl 200 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, Na-EGTA 1 mM, imidazol 20 mM). La proteína se eluyó con 20 volúmenes de columna de tampón C (PIPES 20 mM, pH 7,3, NaCl 200 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, Na-EGTA 1 mM, imidazol 250 mM) y se recogió en fracciones de 1 ml. Las fracciones que contenían MKLP-2 se concentraron usando concentradores Amicon Ultra a aproximadamente 10 mg/ml y se cargaron sobre una columna Superose 12 equilibrada con tampón D (PIPES 20 mM, pH 7,3, NaCl 200 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, β-mercaptoetanol 1mM). La proteína purificada se recogió en fracciones de 0,5 ml, se analizó por SDS-PAGE, se concentró a 6-10 mg/ml como se describió anteriormente, se hicieron alícuotas, se congelaron en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C. La proteína purificada se verificó por secuenciación N-terminal y análisis de espectrometría de masas.

#### 45 - Polimerización de microtúbulos (MT) y ensayos de polimerización

se purificó tubulina a partir de cerebro bovino (Asnes et al., Anal. Biochem. **98**, 64-73 (1979)), se hicieron alícuotas a 12 mg/ml, se congelaron en nitrógeno líquido, y se almacenaron a -80°C.

para la actividad ATPasa activada por MT de MKLP-2, los autores de la invención usaron MTs (50 μM) preparados como sigue: se mezclaron 50 μl de tubulina (12 mg/ml) con 70 μl de PEM (PIPES 100 mM, pH 6,9, Na-EGTA 1 mM, y MgCl<sub>2</sub> 1 mM), se calentaron a 37°C y se polimerizaron durante una noche a 37°C en presencia de taxol 10 μM y Na<sub>3</sub> al 0,1%.

#### - Medida de las tasas de ATPasa

Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente usando un fotómetro Sunrise de 96 pocillos (Tecan, Maennedorf, Suiza) a un volumen final de 100 μl por pocillo.

55 Las tasas de ATPasa de estado estacionario se midieron usando el ensayo de la piruvato cinasa/lactato deshidrogenasa en tampón A25A (ACES de potasio 25 mM, pH 6,9, MgAc<sub>2</sub> 2 mM, Na-EGTA 2 mM, Na-EDTA 0,1



mM,  $\beta$ -mercaptoetanol 1 mM [31]) suplementado con MgATP 1 mM; PEP 2 mM; NADH 0,25 mM; piruvato cinasa 3-10  $\mu$ g/ml; lactato deshidrogenasa 3  $\mu$ g/ml y taxol 8  $\mu$ M.

En presencia de MTs estabilizados por taxol, se usó Trx-MKLP-2<sub>1-519</sub> 45-80 nM para el ensayo.

- 5 En ausencia de MTs, la actividad ATPasa basal se midió usando Trx-MKLP-2<sub>1-519</sub> 3-5  $\mu$ M para el ensayo acoplado o bien el CytoPhos (Funk et al., Anal. Biochem. **329**, 68-76 (2004)).

Para una solubilidad óptima del inhibidor, los ensayos (así como ensayos de control en ausencia de inhibidor) se llevaron a cabo en presencia de hasta 5% de DMSO. Los datos se analizaron usando Kaleidagraph 3.0 (Synergy Software, Reading, PA) y Microsoft Excel para obtener las variables cinéticas.

- Cribado de inhibidores

- 10 El cribado de inhibidores de Trx-MKLP-2<sub>1-519</sub> se realizó como se describió previamente para Eg5 (Kozielski et al., Methods in Molecular Medicine **137**, 189-207 (2007); Debonis, S., et al. Mol. Cancer Ther. **3**, 1079-1090 (2004)).

Brevemente, para realizar el cribado se hicieron alícuotas del tampón A25A en una placa  $\mu$ clear de 96 pocillos. Las moléculas pequeñas (3  $\mu$ l) se añadieron hasta una concentración final de 0,033 mg/ml. La primera columna (A1-H1) de cada placa de 96 pocillos se usó para control negativo (la actividad de MKLP-2 en ausencia de ningún inhibidor).

- 15 Los ensayos se realizaron en presencia de DMSO al 2,2%. Después de añadir 4  $\mu$ l de MKLP-2 (a 3-4 mg/ml) a todos los 96 pocillos, se mezclaron las disoluciones y se midió la absorbancia a 340 nm durante 2 a 10 minutos, tomando medidas cada 6 segundos para cada pocillo. Los datos se importaron a Microsoft Excel y se trataron automáticamente.

- 20 Las moléculas para las que la actividad ATPasa medida se redujo en más que tres veces la DE de la media de la actividad ATPasa no inhibida para cada placa (ocho puntos de datos) se consideraron como inhibidores potenciales de la actividad ATPasa y se hicieron alícuotas en dos placas de 96 pocillos nuevas (174 moléculas).

Como cribado secundario, los autores de la invención midieron la actividad ATPasa basal de MKLP-2 en presencia de los inhibidores del cribado primario (50  $\mu$ M) usando el ensayo CytoPhos (Funk et al., Anal. Biochem. **329**, 68-76 (2004)).

- 25 - Determinación de los valores IC<sub>50</sub>

Los valores IC<sub>50</sub> para la inhibición de la actividad ATPasa basal y estimulada por MT de Trx-MKLP-2<sub>1-519</sub> se determinó midiendo la actividad ATPasa (sin o con la presencia de MTs 2  $\mu$ M) en presencia de concentraciones crecientes de inhibidor entre 0 y 200  $\mu$ M.

- 30 Cuando fue necesario, las concentraciones de inhibidor se adaptaron dependiendo del valor IC<sub>50</sub> inicial. Los experimentos se realizaron por triplicado y los puntos de datos promediados se muestran con barras de error  $\pm$  DE. Los valores IC<sub>50</sub> se determinaron ajustando los datos experimentales a la ecuación:

$$v/v_0 = 100 - (A \times ([I]/[I] + IC_{50}))$$

- 35 donde v es la velocidad de reacción a diferentes concentraciones del inhibidor de MKLP-2, v<sub>0</sub> representa la velocidad de control en ausencia de inhibidor, A es la amplitud, [I] es la concentración del inhibidor, y IC<sub>50</sub> representa la mediana de la concentración inhibitoria.

- Determinación de la eficacia de algunos compuestos de la invención contra células KB (carcinoma epidermoide humano)

- 40 Se cultivaron células KB (carcinoma epidermoide humano) en Medio de Eagle modificado con Dulbecco suplementado con glucosa 25 mM, suero de ternera fetal al 10% (v/v), penicilina 100 UI, estreptomycin 100  $\mu$ g/ml y fungizona 1,5  $\mu$ g/ml, y se mantuvieron bajo 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C.

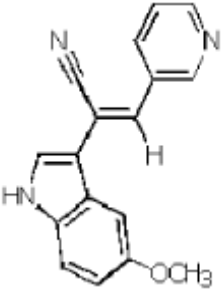
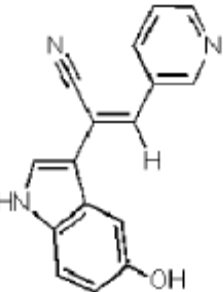
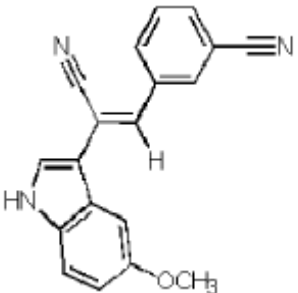
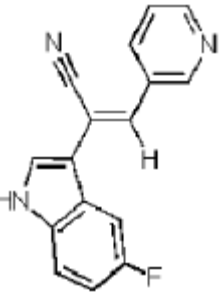
Se sembraron placas de 96 pocillos con aproximadamente 500 células KB por pocillo en 200  $\mu$ l de medio.

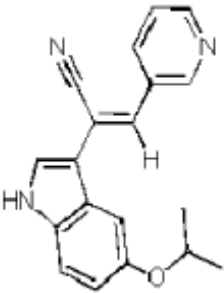
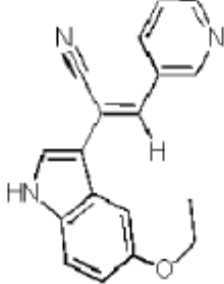
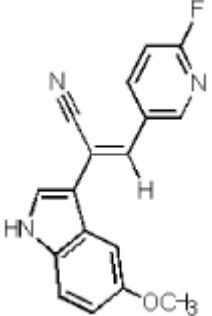
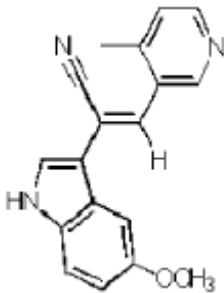
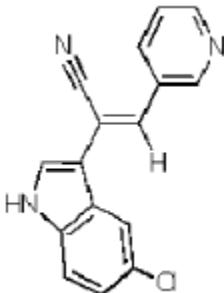
24 horas después, se añadieron algunos compuestos entre los considerados en los ejemplos, disueltos en DMSO, durante 72 horas a una concentración final (10<sup>-5</sup> M) en un volumen fijado de DMSO (1% de concentración final). Los controles recibieron un volumen igual de DMSO.

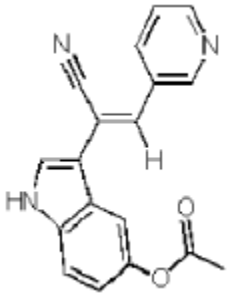
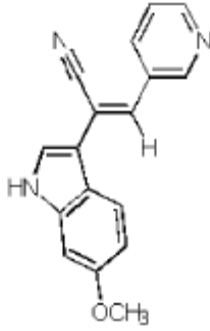
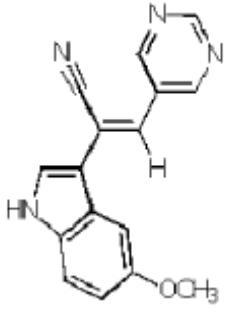
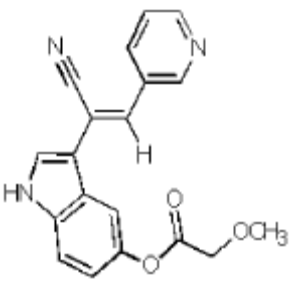
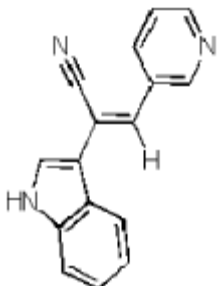
- 45 Se añadieron 40  $\mu$ l de reactivo MTS (Promega, madison, WI) por pocillo. Después de 2 horas, se calculó el porcentaje de inhibición midiendo la diferencia de densidad óptica a 490 nm entre el control y las muestras.

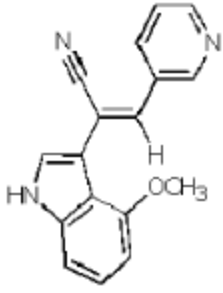
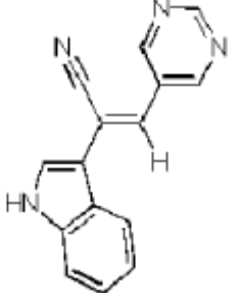
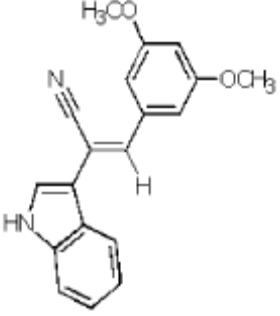
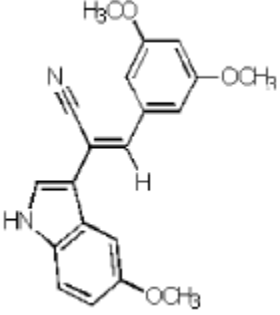
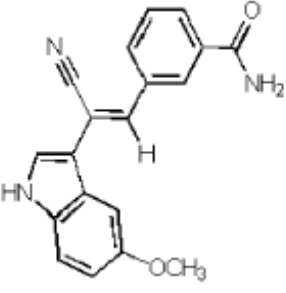
Los resultados con respecto a la eficacia de inhibición para algunos compuestos considerados en los ejemplos citados anteriormente contra la inhibición de la actividad ATPasa basal de Trx-MKLP-2<sub>1-519</sub> se ilustran en la Tabla 2 a continuación.

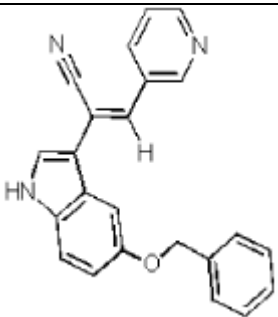
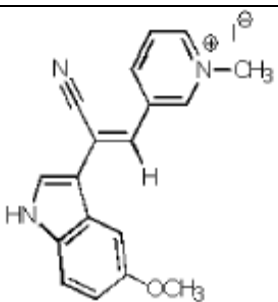
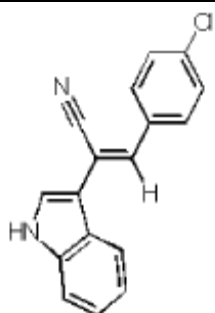
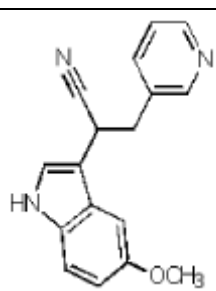
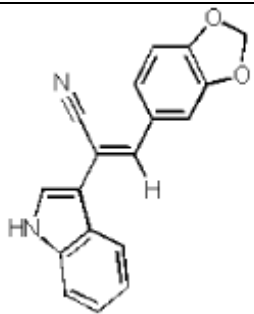
Tabla 2

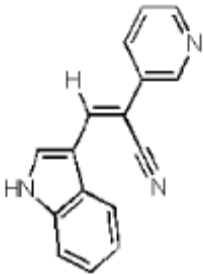
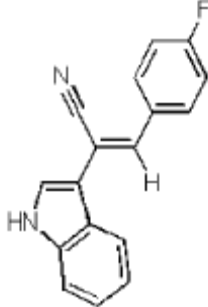
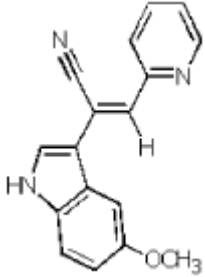
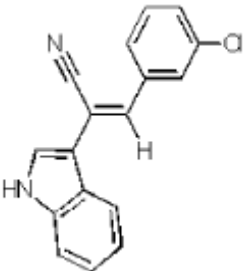
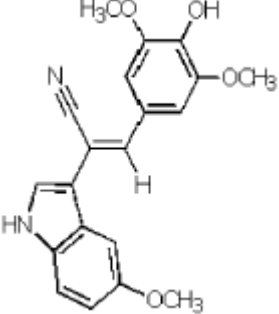
Ref.	Molécula	RabK6
		IC50 basal X (μM)
4		$0 < X < 5$
29		$0 < X < 5$
30		$0 < X < 5$
25		$0 < X < 5$

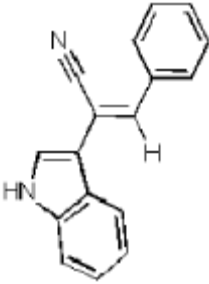
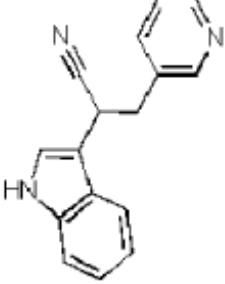
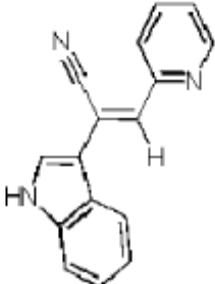
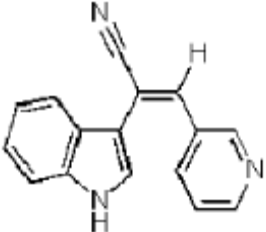
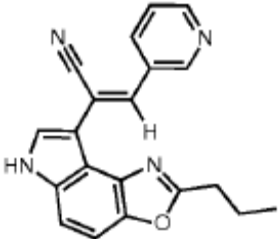
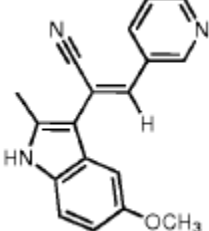
23		$0 < X < 5$
22		$0 < X < 5$
28		$0 < X < 5$
31		$0 < X < 5$
24		$0 < X < 5$

20		$0 < X < 5$
26		$5 < X < 10$
16		$5 < X < 10$
21		$5 < X < 10$
1		$0 < X < 5$

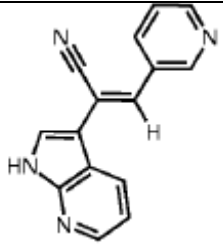
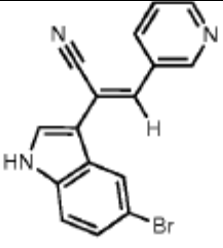
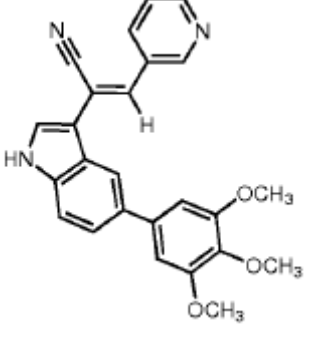
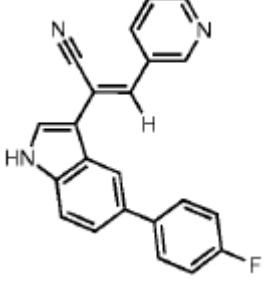
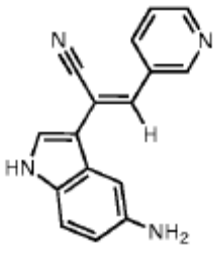
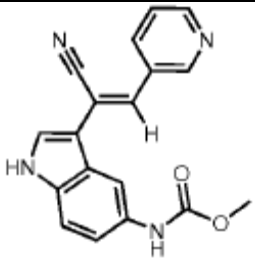
27		$10 < X < 20$
15		$10 < X < 20$
8		$0 < X < 5$
14		$5 < X < 10$
32		$10 < X < 20$

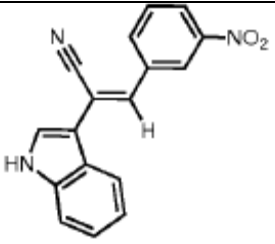
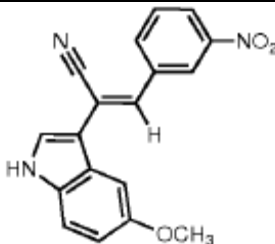
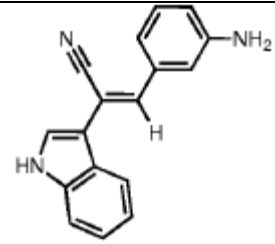
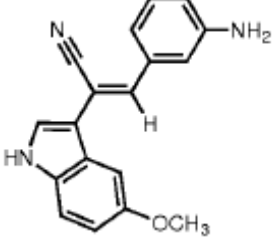
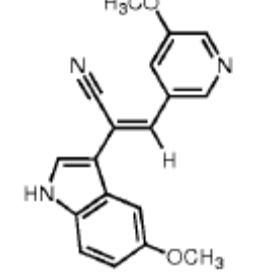
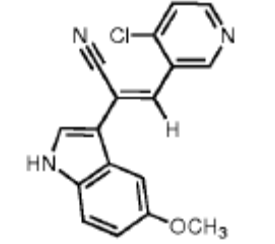
5		X > 50
33		10 < X < 20
13		10 < X < 20
18		20 < X < 50
11		10 < X < 20

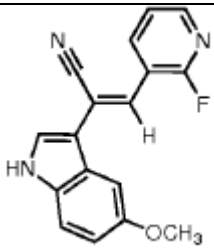
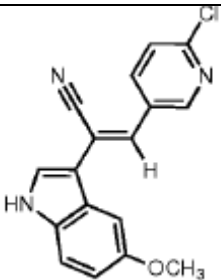
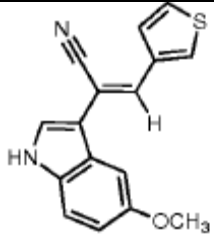
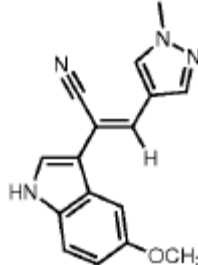
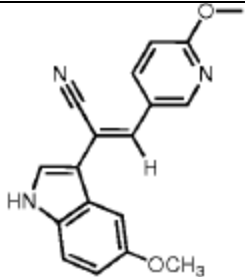
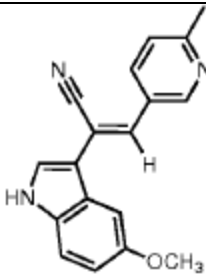
19		20 < X < 50
12		20 < X < 50
6		10 < X < 20
10		10 < X < 20
7		20 < X < 50

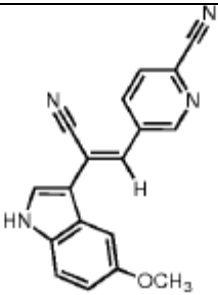
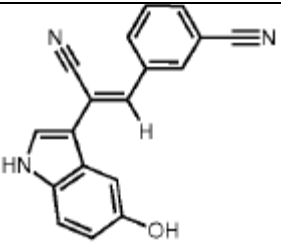
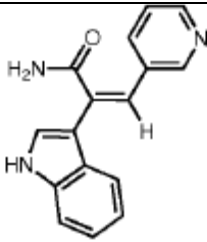
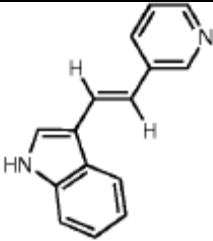
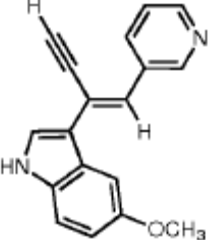
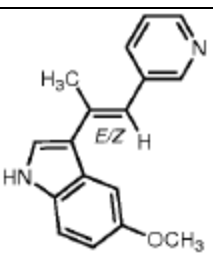
9		20 < X < 50
17		X > 50
3		X > 50
2		20 < X < 50
34		X > 50
35		X > 50

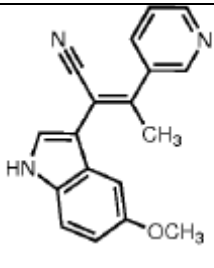
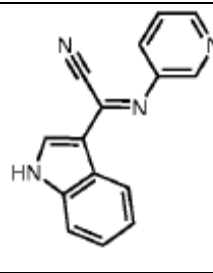


36		$10 < X < 20$
37		$10 < X < 20$
38		$5 < X < 10$
39		$10 < X < 20$
40		$0 < X < 5$
41		$0 < X < 5$

42		X > 50
43		X > 50
44		X > 50
45		X > 50
46		10 < X < 20
47		5 < X < 10

48		$0 < X < 5$
49		$5 < X < 10$
50		$X > 50$
51		$X > 50$
52		$10 < X < 20$
53		$0 < X < 5$

54		$5 < X < 10$
55		$0 < X < 5$
56		$X > 50$
57		$5 < X < 10$
58		$5 < X < 10$
59		$0 < X < 5$

60		$0 < X < 5$
61		$0 < X < 5$

Se ha demostrado también que algunos de los compuestos ensayados con respecto a la polimerización de los microtúbulos (MTs) no alteran las interacciones MKLP-2-MT.

5 Por consiguiente, puede considerarse que no hay efecto significativo de los compuestos sobre la polimerización de los microtúbulos. Además, se han tratado células de carcinoma epidermoide humano con varios compuestos entre los considerados en los ejemplos citados anteriormente. Se ha observado un efecto de citotoxicidad particular.

Como se discutió anteriormente, la presente invención proporciona nuevos compuestos que tienen actividad antitumoral y antiproliferativa celular, y por tanto, dichos compuestos son útiles para el tratamiento del cáncer.

10 La presente invención también se refiere a un método para tratar, prevenir o evitar un cáncer o tumor sólido en un paciente, que comprende al menos una etapa que consiste en administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) y/o tal como se ilustra en los ejemplos 1 a 61 según la presente invención.

15 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V) y/o tal como se ilustra en los ejemplos 1 a 61 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la presente invención para la fabricación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento del cáncer, y en particular de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer pancreático, y cáncer gástrico, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer endometrial, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, melanoma, mieloma múltiple, leucemia (p.ej. leucemias mieloide, linfocítica, mielocítica y linfoblástica) linfoma no de Hodgkin, cáncer de próstata, cáncer rectal y melanomas malignos.

20 La presente invención también se refiere a un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V) y/o tal como se ilustra en los ejemplos 1 a 61 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la presente invención para uso como medicamento y más particularmente para el tratamiento y/o prevención del cáncer o tumores sólidos.

25 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas en donde estas composiciones comprenden uno cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria y, opcionalmente comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 En ciertas realizaciones preferidas, estas composiciones comprenden opcionalmente además uno o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas otras realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente anticáncer, discutido en más detalle en la presente memoria. Se apreciará también que ciertos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para tratamiento, o donde sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Según la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de tales ésteres, o cualquier otro aducto o derivado que tras su administración a un paciente necesitado es capaz de proporcionar, directamente o indirectamente, un compuesto por lo demás descrito en la presente memoria, o un metabolito o residuo del mismo, p.ej. , un profármaco.

“Excipiente farmacéuticamente aceptable” tal como se cita anteriormente, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, dispersión o auxiliares de dispersión, agentes activos en superficie, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como

5 sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Fifteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975) describe diversos excipientes usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en tanto en cuanto que cualquier medio excipiente convencional sea incompatible con los compuestos antiviricos de la invención, tal como produciendo cualquier efecto biológico indeseable o interactuando de otro modo de una manera perjudicial con cualesquiera otros componentes de la composición farmacéutica, se contempla que su uso está dentro del alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tal como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes amortiguadores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua aprotogénica; suero salino isotónico; disolución de Ringer; alcohol etílico, y disoluciones amortiguadoras de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también puede estar presentes en la composición, según el juicio del formulador.

20 Un compuesto según la presente invención se formula preferiblemente en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma unitaria de dosificación", como se emplea en la presente memoria, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente anticáncer apropiada para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que la utilización diaria total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidida por el médico asistente dentro del alcance del juicio médico sensato. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de diversos factores, que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

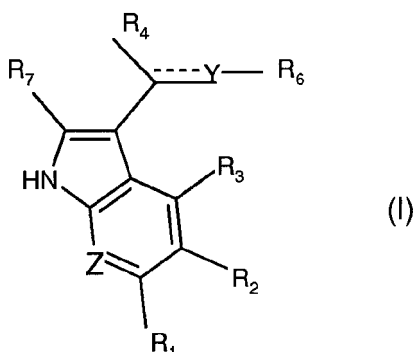
30 Además, después de la formulación con un excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado en una dosificación deseada, las composiciones farmacéuticas según la invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por polvos, pomadas o gotas), bucal, como un pulverizador oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se trata.

35 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, eventualmente con uno o más excipientes como los apuntados anteriormente.

40 Se apreciará también que los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden emplearse en terapias de combinación, esto es, los compuestos y composiciones farmacéuticas pueden administrarse concurrentemente con, antes de, o posteriormente a, uno o más otros terapéuticos o procedimientos médicos deseados.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula (I):

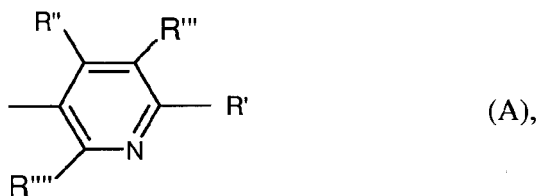


en donde:

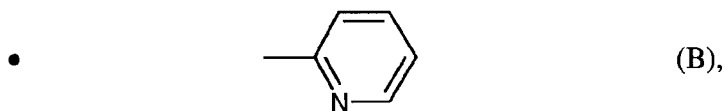
- 5 - la línea discontinua --- representa un enlace saturado o insaturado;
- Z representa una unidad CH;
- Y representa una unidad C(R<sub>5</sub>)<sub>x</sub>
- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), un nitrilo, una carboxamida o Ar, siendo x 1 o 2;
- R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o un grupo Ar;
- 10 - R<sub>4</sub>, diferente de R<sub>5</sub>, representa un átomo de hidrógeno, un grupo nitrilo, un etino, un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o una carboxamida;

a condición de que:

- o cuando R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, entonces R<sub>5</sub> representa un grupo nitrilo y R<sub>6</sub> representa un grupo Ar, y
- 15 o cuando R<sub>4</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno, entonces uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, diferente el uno del otro, es un grupo Ar;
- R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>);
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, independientemente los unos de los otros, representan un átomo de hidrógeno, un halógeno, un hidroxilo, una amina o un radical alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), fenilo, benciloxi, acetato, metilcarbamato, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acetato, estando dicho radical opcionalmente sustituido por al menos un halógeno o un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);
- 20 - R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden formar con el ciclo de fenilo un heterociclo condensado, como por ejemplo un benzoxazol, opcionalmente sustituido por un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>);
- Ar representa un radical aromático seleccionado entre:

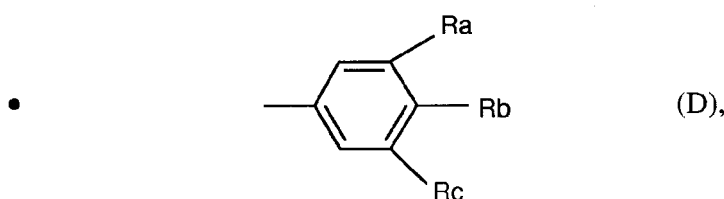
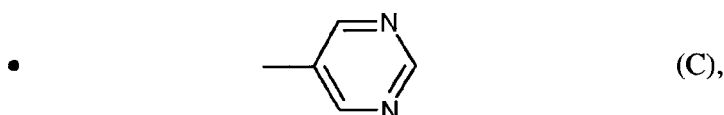


- 25 representando R' un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo ciano, un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o un alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),
- R'' y R''', independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un halógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), y
- R''' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);



a condición de que cuando Ar es (B), R<sub>4</sub> representa un grupo nitrilo y R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> representan un átomo de hidrógeno y:

- o si la línea discontinua es un enlace insaturado, entonces R<sub>2</sub> es diferente de un grupo benciloxi, o
- 5 o si la línea discontinua es un enlace saturado, entonces R<sub>2</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno;

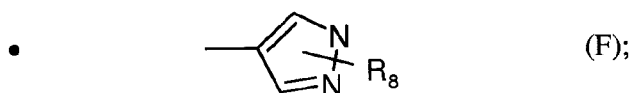
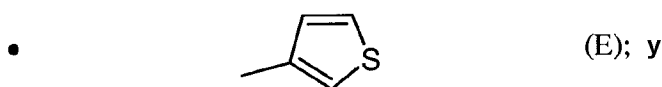


con:

- Ra y Rc, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo nitro, una amina, una amida o un alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>);
- 10 - Rb representa un átomo de hidrógeno, un halógeno o un grupo hidroxilo;
- Rb y Rc pueden formar con el ciclo aromático un ciclo saturado condensado en C<sub>5</sub>, si fuera necesario interrumpido por uno o varios heteroátomos;

a condición de que:

- 15 - cuando Ar es (D) representando Ra y Rc un grupo metoxi (-OCH<sub>3</sub>), Y representa una unidad C(R<sub>5</sub>)<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> representan un átomo de hidrógeno, R<sub>4</sub> representa un grupo nitrilo y Rb representa un grupo hidroxilo, entonces R<sub>2</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno; y
- cuando Ar es (D) representando Ra, Rb, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> un átomo de hidrógeno, Y representa una unidad C(R<sub>5</sub>)<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> representa un grupo nitrilo, entonces Rc es diferente de un grupo metoxi (-OCH<sub>3</sub>);



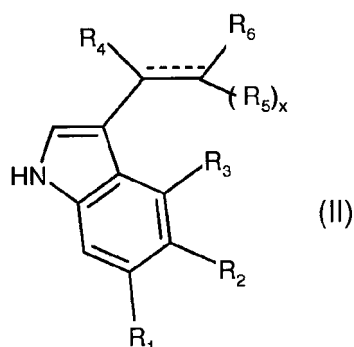
20 representando R<sub>8</sub> un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

para la fabricación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento del cáncer.

2. Uso según la reivindicación 1 de un compuesto de fórmula (II):



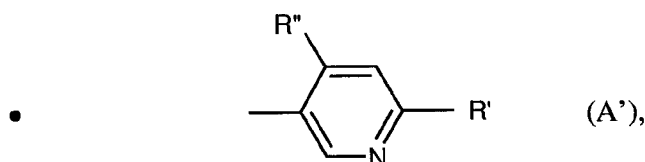


en donde:

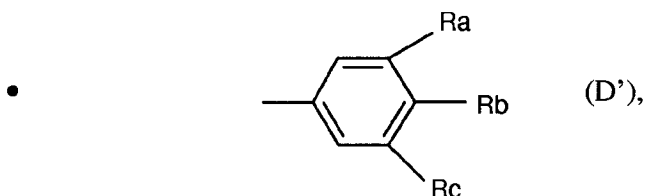
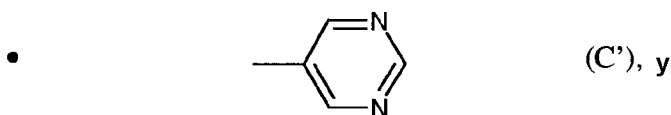
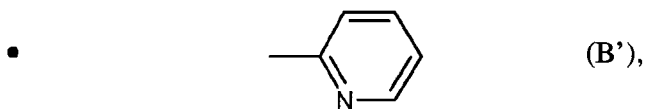
- R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitrilo;
- R<sub>5</sub>, diferente de R<sub>4</sub>, representa un átomo de hidrógeno, un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), un nitrilo o un grupo Ar, siendo x 1 o 2;
- R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o un grupo Ar;

a condición de que:

- o cuando R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, entonces R<sub>5</sub> representa un grupo nitrilo y R<sub>6</sub> representa un grupo Ar, y
- o cuando R<sub>4</sub> representa un grupo nitrilo, entonces uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, diferentes el uno del otro, es un grupo Ar;
- la línea discontinua --- representa un enlace saturado o insaturado;
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, independientemente los unos de los otros, representan un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo hidroxilo, un alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), un benciloxi, un acetato o un alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acetato;
- Ar representa un radical aromático seleccionado entre:



representando R' un átomo de hidrógeno o un halógeno, y R'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>); y



con:

- Ra y Rc, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un halógeno, un nitrilo, una

amida o un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>);

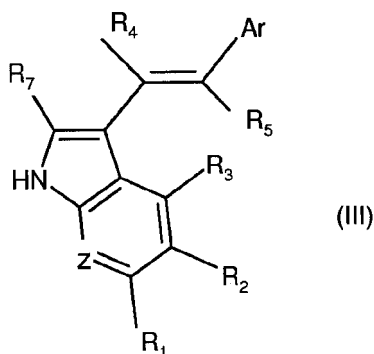
- R<sub>b</sub> representa un átomo de hidrógeno, un halógeno o un grupo hidroxilo;

- R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> pueden formar con el ciclo aromático un ciclo saturado condensado en C<sub>5</sub>, si fuera necesario interrumpido por uno o varios heteroátomos;

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

para la fabricación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento del cáncer.

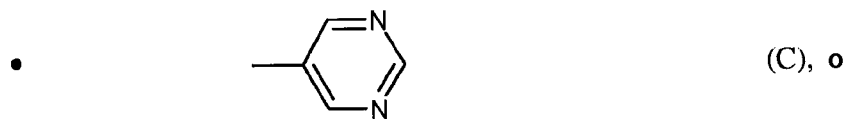
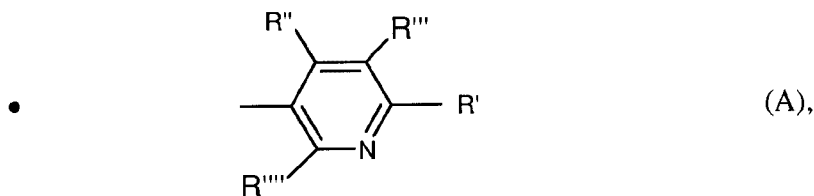
3. Uso según la reivindicación 1 o 2 de un compuesto de fórmula (III):



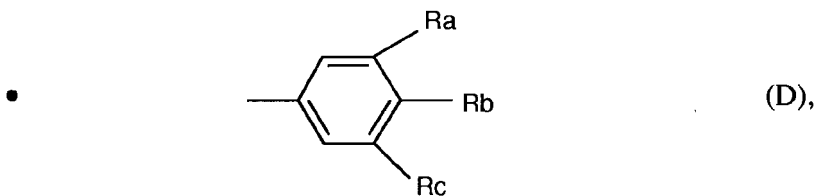
en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, Z y Ar son tal como se definieron en la reivindicación 1.

10 4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3, en donde el compuesto de fórmula (I) o (III) es tal que R<sub>4</sub> representa un grupo nitrilo o carboxamida y R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> representan un átomo de hidrógeno.

5. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 4, en donde el compuesto de fórmula (I) o (III) es tal que Ar representa:

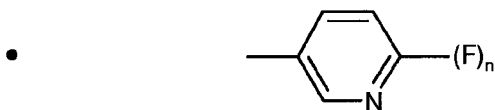


15



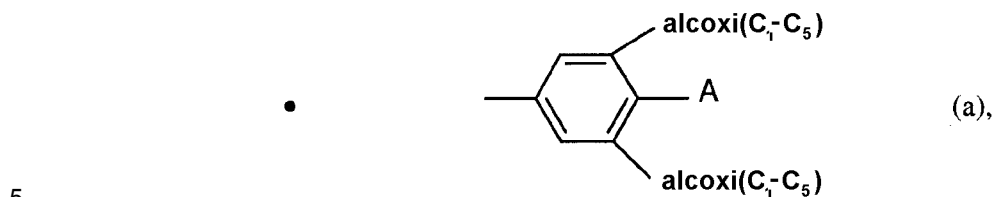
en donde R', R'', R''', R''', Ra, Rb y Rc son tal como se definieron en la reivindicación 1.

6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto de fórmula (I), (II) o (III) es tal que Ar representa:

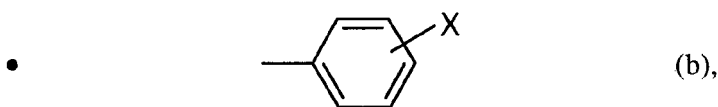


en donde n representa 0 o 1, y en particular representa 0.

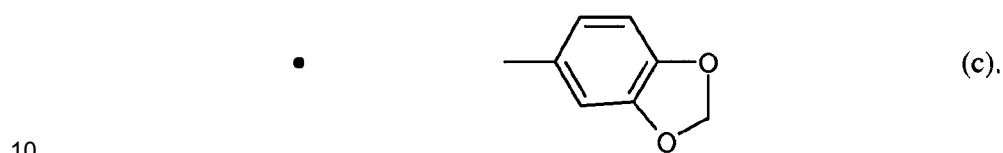
7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto de fórmula (I), (II) o (III) es tal que Ar representa:



en donde A representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;



en donde X representa un halógeno seleccionado entre flúor y cloro en meta o en para o en grupo nitrilo en meta; o



8. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto de fórmula (I), (II) o (III) es tal que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan un átomo de hidrógeno.

9. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el compuesto de fórmula (I), (II) o (III) es tal que R<sub>1</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno.

15 10. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 9, en donde el compuesto de fórmula (I), (II) o (III) es tal que R<sub>2</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno.

11. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicho compuesto se elige entre:

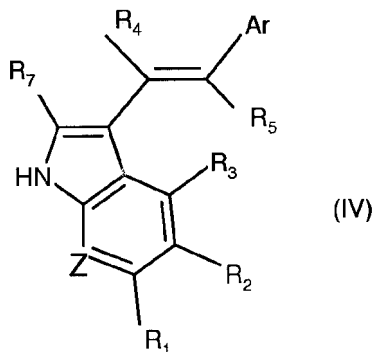
- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-etoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- 20 - (Z)-2-(5-isopropoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- 25 - (Z)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-pirimidin-5-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-pirimidin-5-il-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-acetato;

- (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il 2-metoxiacetato;
- (Z)-2-(5-benziloxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- 5 - (Z)-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(4-cloro-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-propionitrilo;
- (Z)-3-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(1H-indol-3-il)-2-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- 10 - (Z)-3-(4-fluoro-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-2-il-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-phenil-acrilonitrilo;
- 15 - (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-pyridin-3-il-propionitrilo;
- (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-pyridin-2-il-acrilonitrilo;
- (E)-2-(1H-indol-3-il)-3-pyridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzonitrilo;
- 20 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzamida;
- yoduro de (Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-1-metilpiridinio;
- (Z)-2-(2-propil-6H-oxazolo[4,5-e]indol-8-il)-3-(pyridin-3-il)acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- 25 - (Z)-3-(piridin-3-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(piridin-3-il)-2-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il)-3-(piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-amino-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- 30 - (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-ilcarbamato de metilo;
- (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitro-fenil)-acrilonitrilo;
- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(3-nitro-fenil)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(3-amino-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(3-amino-fenil)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- 35 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(5-metoxi-piridin-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(4-cloro-piridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- (Z)-3-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;

- (Z)-3-(6-cloropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-tiofen-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - 5 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(6-metilpiridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-5-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-picolinonitrilo;
  - (Z)-3-[2-ciano-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzonitrilo;
  - (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilamida;
  - (E)-5-metoxi-3-(1-(piridin-3-il)but-1-en-3-in-2-il)-1H-indol;
  - 10 - 5-metoxi-3-(1-(piridin-3-il)prop-1-en-2-il)-1H-indol;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(piridin-3-il)-but-2-enonitrilo;
  - (Z)-(1H-indol-3-il)-(piridin-3-ilimino)-acetonitrilo;
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.
12. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicho compuesto se elige entre:
- 15 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-etoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-isopropoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - 20 - (Z)-2-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-pirimidin-5-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-pirimidin-5-il-acrilonitrilo;
  - 25 - (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-acetato;
  - (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-2-metoxiacetato;
  - (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzonitrilo;
  - 30 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(piridin-3-il)-2-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-carbamato de metilo;
  - (Z)-3-(4-cloro-piridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(6-metilpiridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - 35 - (Z)-3-[2-ciano-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzonitrilo;
  - 5-metoxi-3-(1-(piridin-3-il)prop-1-en-2-il)-1H-indol;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(piridin-3-il)-but-2-enonitrilo;

- (Z)-(1H-indol-3-il)-(piridin-3-ilimino)-acetonitrilo;  
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. Compuesto de fórmula (IV):



5 en la que:

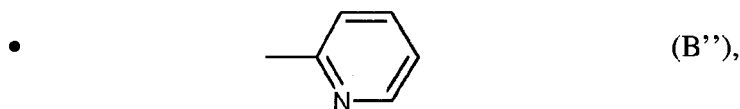
- Z representa una unidad CH;
- R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, diferentes el uno del otro, con:
  - R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo nitrilo, un etino, un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o una carboxamida;
  - R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), un nitrilo o una carboxamida;

10 - R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>);

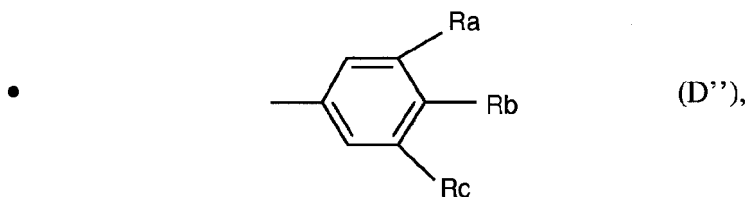
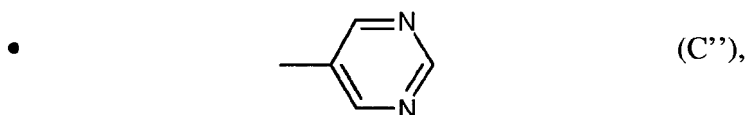
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un halógeno, un hidroxilo, una amina o un radical alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), fenilo, benciloxi, acetato, metilcarbamato, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acetato, estando dicho radical opcionalmente sustituido por al menos un halógeno o un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

15 - R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden formar con el ciclo de fenilo un heterociclo condensado, como por ejemplo un benzoxazol, opcionalmente sustituido por un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>);

- Ar representa un radical aromático seleccionado entre:



a condición de que, cuando Ar es (B'') y R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> representan un átomo de hidrógeno y R<sub>4</sub> representa un grupo nitrilo, entonces R<sub>2</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno;



20 con:

- Ra y Rc, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un cloruro, un grupo nitro, una amina, una amida o un alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>); y

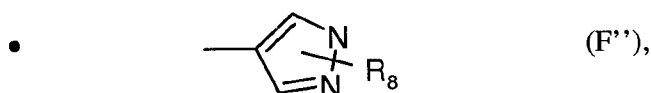
- R<sub>b</sub> representa un átomo de hidrógeno, un cloruro o un grupo hidroxilo,

a condición de que:

- cuando R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> representan un átomo de hidrógeno y R<sub>4</sub> representa un grupo nitrilo, entonces al menos un resto entre R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno, y

5 - cuando R<sub>a</sub> y R<sub>c</sub> representan un grupo metoxi (-OCH<sub>3</sub>), R<sub>4</sub> representa un grupo nitrilo y R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> representan un átomo de hidrógeno, si R<sub>b</sub> representa un grupo hidroxilo, entonces R<sub>2</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno; y

- cuando R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>7</sub> representan un átomo de hidrógeno y R<sub>5</sub> representa un grupo nitrilo, entonces R<sub>4</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno, y



10

representando R<sub>8</sub> un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>);

siendo el compuesto de fórmula (IV) diferente de (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. Compuesto en donde dicho compuesto se elige entre:

- 15 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;  
 - (Z)-2-(5-etoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;  
 - (Z)-2-(5-isopropoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;  
 - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;  
 - (Z)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
- 20 - (Z)-2-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;  
 - (Z)-3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;  
 - (Z)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;  
 - (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-pirimidin-5-il-acrilonitrilo;  
 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-pirimidin-5-il-acrilonitrilo;
- 25 - (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-acetato;  
 - (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-2-metoxiacetato;  
 - (Z)-2-(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;  
 - (Z)-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;  
 - (Z)-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- 30 - (Z)-3-(4-cloro-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;  
 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-propionitrilo;  
 - (Z)-3-(1H-indol-3-il)-2-piridin-3-il-acrilonitrilo;  
 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-2-il-acrilonitrilo;  
 - (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
- 35 - (Z)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;  
 - (Z)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;  
 - (Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzonitrilo;

- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzamida;
  - yoduro de (Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-1-metilpiridinio;
  - (Z)-2-(2-propil-6H-oxazolo[4,5-e]indol-8-il)-3-(piridin-3-il)acrilonitrilo;
  - 5 - (Z)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(piridin-3-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(piridin-3-il)-2-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il)-3-(piridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - 10 - (Z)-2-(5-amino-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-ilcarbamato de metilo;
  - (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitro-fenil)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(3-nitro-fenil)-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(3-amino-fenil)-2-(1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - 15 - (Z)-3-(3-amino-fenil)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(5-metoxi-piridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(4-cloro-piridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(6-cloropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - 20 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-tiofen-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(6-metilpiridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-5-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-picolinonitrilo;
  - 25 - (Z)-3-[2-ciano-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzonitrilo;
  - (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilamida;
  - (E)-5-metoxi-3-(1-(piridin-3-il)but-1-en-3-in-2-il)-1H-indol;
  - 5-metoxi-3-(1-(piridin-3-il)prop-1-en-2-il)-1H-indol;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(piridin-3-il)-but-2-enonitrilo;
  - 30 - (Z)-(1H-indol-3-il)-(piridin-3-ilimino)-acetonitrilo;
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.
15. Compuesto según la reivindicación 14, en donde dicho compuesto se elige entre:
- (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-etoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - 35 - (Z)-2-(5-isopropoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;



- (Z)-2-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-pirimidin-5-il-acrilonitrilo;
  - 5 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-pirimidin-5-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-acetato;
  - (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-2-metoxiacetato;
  - (Z)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-[2-ciano-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzonitrilo;
  - 10 - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(piridin-3-il)-2-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-3-(1-ciano-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indol-5-il-carbamato de metilo;
  - (Z)-3-(4-cloro-piridin-3-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-acrilonitrilo;
  - (Z)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(6-metilpiridin-3-il)-acrilonitrilo;
  - 15 - (Z)-3-[2-ciano-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-vinil]-benzonitrilo;
  - 5-metoxi-3-(1-(piridin-3-il)prop-1-en-2-il)-1H-indol;
  - (Z)-(1H-indol-3-il)-(piridin-3-ilimino)-acetonitrilo;
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.
16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, para uso como medicamento.
- 20 17. Composición farmacéutica que contiene como ingrediente activo al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15.