

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 641 833**

⑮ Int. Cl.:

**C07D 215/36** (2006.01) **A61K 31/404** (2006.01)  
**C07D 235/18** (2006.01) **A61K 31/4184** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 405/04** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 513/04** (2006.01)  
**C07D 263/57** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2011 PCT/EP2011/062933**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2012 WO12013716**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2011 E 11741554 (7)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2598486**

⑮ Título: **Inhibidores bicíclicos de la acetil-CoA carboxilasa**

⑩ Prioridad:

**29.07.2010 US 368820 P**

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.11.2017**

⑮ Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

⑮ Inventor/es:

**BARNES, DAVID, WENINGER;**  
**BEBERNITZ, GREGORY, RAYMOND;**  
**CLAIRMONT, KEVIN;**  
**COHEN, SCOTT, LOUIS;**  
**DAMON, ROBERT, EDSON, II.;**  
**DAY, ROBERT, FRANCIS;**  
**DODD, STEPHANIE, KAY;**  
**GAUL, CHRISTOPH;**  
**GULGEZE EFTHYMIOU, HATICE, BELGIN;**  
**JAIN, MONISH;**  
**KARKI, RAJESHRI GANESH;**  
**KIRMAN, LOUISE, CLARE;**  
**LIN, KAI;**  
**MAO, JUSTIN YIK CHING;**  
**PATEL, TAJESH JAYPRAKASH;**  
**RAYMER, BRIAN, KENNETH y**  
**SU, LIANSHENG**

⑮ Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 641 833 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

Inhibidores bicíclicos de la acetil-CoA carboxilasa

Antecedentes de la invención

En mamíferos, la Acetil-CoA carboxilasa (ACC) existe como dos isozimas. La ACC1 se expresa generalmente en todos los tejidos, pero su expresión es más alta en los tejidos lipogénicos como el hígado y el tejido adiposo. La ACC2 se expresa altamente en el tejido muscular y en menor medida en el tejido hepático.

La ACC tiene un papel central en el metabolismo lipídico. La malonil-CoA, producto de la reacción catalizada por ACC, inhibe la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales a través de la inhibición directa de la carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT-1), y controla el cambio entre la utilización oxidativa de carbohidratos y ácidos grasos en el hígado y el músculo esquelético. Malonil-CoA es también un intermedio clave en la síntesis de novo de lípidos. Cuando el combustible metabólico es bajo, la ACC se desactiva mediante la fosforilación, y la consecuente reducción de los niveles de malonil-CoA conduce a la generación de ATP mediante el aumento de la oxidación de ácidos grasos y la disminución del consumo de ATP para la síntesis de ácidos grasos. Por lo tanto, además de la inhibición de la síntesis de ácidos grasos, la reducción en los niveles de malonil-CoA mediante la inhibición de ACC puede proporcionar un mecanismo para aumentar la utilización de ácidos grasos.

Al disminuir la síntesis de novo de ácidos grasos y aumentar la oxidación de ácidos grasos en el hígado, la administración crónica de un inhibidor de ACC puede agotar el triglicérido hepático y otras especies lipídicas patológicas, lo que conduce a una mejor función hepática y a una sensibilidad a la insulina hepática. También se podría esperar una reducción en la secreción de lipoproteína rica en triglicéridos (VLDL), reduciendo así el riesgo de aterosclerosis.

Altos niveles de triglicéridos y ácidos grasos libres conducen a la glucolipotoxicidad de las células beta pancreáticas, contribuyendo a la disfunción de las células beta y a la apoptosis y deteriorando aún más el control glucémico. Los inhibidores de ACC pueden disminuir la glucolipotoxicidad y proteger las células beta de la disfunción y la muerte, mejorando la secreción de insulina y la salud de las células beta y tratando la diabetes.

Por lo tanto, un agente bien tolerado que trate eficaz y simultáneamente los múltiples factores de riesgo asociados con el síndrome metabólico tendría un impacto significativo en la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular asociada con la obesidad, la hipertensión, la diabetes y la aterosclerosis.

El síndrome metabólico (también denominado síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X) es un trastorno clínico común que se define como la presencia de concentraciones incrementadas de insulina en asociación con otros trastornos incluyendo obesidad visceral, hiperlipidemia y dislipidemia, hiperglucemia, hipertensión y a veces hiperuricemia y disfunción renal.

El síndrome metabólico es considerado por muchos como un defecto básico común para la diabetes tipo 2, obesidad androide, dislipidemia e hipertensión, lo que lleva a una agrupación de estas enfermedades. Este síndrome tiene particular importancia, ya que se ha demostrado que es un antecedente tanto de la diabetes tipo 2 como de la aterosclerosis, y los eventos cardiovasculares representan la mayoría de las muertes en ambas poblaciones.

Se estima que más de 100 millones de personas en los Estados Unidos sufren de alguna forma de síndrome metabólico.

La diabetes tipo 2 es una enfermedad grave y prevalente en el mundo occidental que afecta aproximadamente a 13 millones de personas en los Estados Unidos, junto con 5 millones de quienes se presume que tienen diabetes tipo 2 no diagnosticada y otros 14 millones con tolerancia disminuida a la glucosa.

Las proyecciones indican que la incidencia de diabetes tipo 2 aumentará a más de 25 millones en 2010 en los Estados Unidos y a más de 300 millones en todo el mundo en 2025. El coste médico anual directo asociado con la diabetes tipo 2 en los Estados Unidos es significativo, principalmente debido a los costes de las complicaciones relacionadas con la hiperglucemia, tales como retinopatía, nefropatía, neuropatía periférica y enfermedad cardiovascular, vascular periférica y cerebrovascular. Aunque las causas de la diabetes tipo 2 aún no se han identificado, está bien establecido que se trata de una enfermedad poligénica caracterizada por múltiples defectos en la acción de la insulina en el músculo, tejido adiposo e hígado y defectos en la secreción pancreática de insulina. Sin embargo, la importancia relativa de cada uno de estos defectos en la etiología de la diabetes tipo 2 no está clara.

A pesar del descubrimiento temprano de la insulina y su posterior uso generalizado en el tratamiento de la diabetes, y el posterior descubrimiento y uso de sulfonilureas, biguanidas y tiazolidendionas, como troglitazona, rosiglitazona o pioglitazona, como hipoglucémicos orales, tratamientos para la diabetes se cree actualmente que son inadecuados.

5 El uso de insulina típicamente requiere múltiples dosis diarias. La determinación de la dosificación adecuada de la insulina requiere estimaciones frecuentes del azúcar en la orina o la sangre. La administración de una dosis excesiva de insulina causa hipoglucemia, con efectos que van desde anomalías leves en la glucosa en sangre hasta coma, o incluso la muerte. El tratamiento de la diabetes tipo 2 generalmente consiste en una combinación de dieta, ejercicio, agentes hipoglucémicos orales, por ejemplo, tiazolidendionas, y en casos más severos, insulina. Sin embargo, los agentes hipoglucémicos disponibles clínicamente pueden tener efectos secundarios que limitan su uso. Además, sólo el 26% de los pacientes con diabetes tipo 2 logran el control de objetivos utilizando terapias actuales.

10 La obesidad es un riesgo mayor para la salud que conduce a una mayor mortalidad e incidencia de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y dislipidemia. Es la segunda causa principal de muerte evitable en los Estados Unidos, y contribuye a >300,000 muertes por año. En los Estados Unidos, más del 50% de la población adulta tiene sobrepeso y casi 1/4 de la población se considera obeso (IMC mayor o igual a 30). Además, la prevalencia de obesidad en los Estados Unidos ha aumentado en un 50% en los últimos 10 años. La prevalencia de la obesidad en los adultos es del 10%-25% en la mayoría de los países de Europa occidental. Mientras que la gran mayoría de la obesidad ocurre en el mundo industrializado, particularmente en los EEUU y Europa, la prevalencia de la obesidad también está aumentando en Japón. El aumento de la incidencia de la obesidad ha llevado a la OMS a reconocer la obesidad como una enfermedad significativa. Dos agentes antiobesidad recientemente comercializados, Xenical (Orlistat/Roche) y Meridia (Reductil/BASF) presentan una eficacia modesta (Orlistat) y tienen efectos sobre seguridad/efectos secundarios (efectos, Orlistat-gastrointestinal y Meridia-hipertensivos, respectivamente) que limitan su uso.

15 Por lo tanto, aunque hay una variedad de terapias anti-aterosclerosis, -obesidad y -diabetes, existe una necesidad continua y una búsqueda continua en este campo de la técnica para terapias alternativas.

20 La enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) y el trastorno hepático más patológico, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), se desarrollan a partir de la acumulación de grasa en el hígado. Algun grado de NAFLD afecta a hasta un tercio de la población en general. En particular, la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, la obesidad, la hipertrigliceridemia y el sexo femenino se asocian independientemente con la NAFLD. La NAFLD se encuentra en el 30-100% de los sujetos con una o más anormalidades metabólicas y se encuentra en la mayoría de los sujetos con diabetes tipo 2. La NAFLD no sólo se encuentra en adultos, sino que también está presente en los niños y adolescentes obesos/diabéticos. Los pacientes con o que están siendo tratados para el virus de la inmunodeficiencia humana también tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar NAFLD. Estudios recientes indican que la progresión de NAFLD a NASH puede resultar en el desarrollo de tejido fibroso en el hígado (fibrosis) en hasta el 40% de los pacientes o cirrosis en el 5-10% de los pacientes. Los tratamientos actuales son limitados, dependiendo en gran medida del ejercicio y la pérdida de peso.

25 Además, en pacientes con NAFLD y resistencia a la insulina, la lipogénesis de novo puede contribuir hasta al 25% del lípido hepático total. Se ha observado que los pacientes con NAFLD han aumentado sustancialmente los niveles de ARNm tanto de ACC1 como de ACC2, en comparación con los sujetos de control.

30 35 Se reconoce que la aterosclerosis, una enfermedad de las arterias, es la principal causa de muerte en los Estados Unidos y Europa occidental. La secuencia patológica que conduce a la aterosclerosis y a la cardiopatía oclusiva es bien conocida. La etapa más temprana de esta secuencia es la formación de "estrías grasas" en las arterias carótida, coronaria y cerebral y en la aorta. Estas lesiones son de color amarillo debido a la presencia de depósitos de lípidos que se encuentran principalmente en las células del músculo liso y en los macrófagos de la capa íntima de las arterias y la aorta. Además, se postula que la mayor parte del colesterol encontrado dentro de las estrías grasas, a su vez, da lugar al desarrollo de la "placa fibrosa", que consiste en células musculares lisas acumuladas íntimas cargadas de lípidos y rodeadas de lípidos extracelulares, colágeno, elastina y proteoglicanos. Estas células más la matriz forman una cápsula fibrosa que cubre un depósito más profundo de desechos celulares y más lípidos extracelulares. El lípido es principalmente colesterol libre y esterificado. La placa fibrosa se forma lentamente y es probable que a su vez se convierta en calcificada y necrótica, avanzando hacia una "lesión complicada", lo que explica la oclusión arterial y una tendencia a la trombosis mural y el espasmo muscular arterial que caracterizan la aterosclerosis avanzada. La hiperlipidemia se ha establecido como un factor de riesgo primario en la causa de enfermedades cardiovasculares (ECV) debido a la aterosclerosis. En los últimos años, los líderes de la profesión médica han puesto un énfasis renovado en la reducción de los niveles de colesterol en plasma, y colesterol de lipoproteínas de baja densidad en particular, como un paso esencial en la prevención de enfermedades cardiovasculares. Se sabe ahora que los límites superiores de "normal" son significativamente inferiores a los apreciados hasta ahora. Como resultado, se considera que grandes segmentos de las poblaciones occidentales tienen un riesgo particularmente alto. Otros factores de riesgo independientes incluyen la intolerancia a la glucosa, la hipertrofia ventricular izquierda, la hipertensión y el ser del sexo masculino. La enfermedad cardiovascular es especialmente prevalente entre los sujetos diabéticos, al menos en parte debido a la existencia de múltiples factores de riesgo independientes en esta población. El tratamiento exitoso de la hiperlipidemia en la población general, y en los sujetos diabéticos en particular, tiene por tanto una importancia médica excepcional.

40 45 50 55 Hace más de medio siglo se demostró que la síntesis de ácidos grasos en los tejidos tumorales se produce a un ritmo muy alto. Varios estudios han demostrado que en las células tumorales casi todos los ácidos grasos derivan de la

síntesis de novo a pesar del suministro nutricional adecuado. Además, los tumores que sobreexpresan la sintasa de ácidos grasos (FAS), la enzima responsable de la síntesis de novo de ácidos grasos, muestran un comportamiento biológico agresivo en comparación con aquellos tumores con niveles normales de FAS, lo que sugiere que la sobreexpresión FAS confiere una ventaja selectiva de crecimiento.

- 5 El virus de la hepatitis C (VHC) causa una enfermedad crónica grave, potencialmente mortal, en humanos infectados. El VHC es un miembro de la familia de los Flavivirus, y empaqueta una hebra positiva de ARN (el sentido del ARNm) en sus viriones. Se ha demostrado que los virus ARN de cadena positiva, como el VHC, replican sus genomas en sitios de membrana celular dentro de células infectadas (Sagan et al., Biochem. Cell Biol. 84, 67-79, 2006 y referencias en el mismo), y se podría esperar que sean sensibles a fármacos que modulan la biosíntesis y la composición lipídica dentro de la célula.

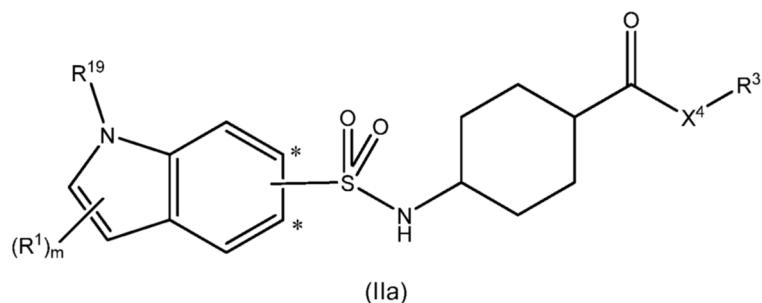
10 El documento EP2009011A1 describe compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno que tienen una acción inhibidora de la acetil coenzima A carboxilasa, que puede ser útil para la profilaxis o tratamiento de obesidad, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, insuficiencia cardiaca, complicaciones diabéticas, síndrome metabólico y sarcopenia.

15 El documento WO2008/121592A2 también describe compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno que tienen una acción inhibidora de la acetil coenzima A carboxilasa, que puede ser útil para el tratamiento del síndrome metabólico, diabetes, obesidad, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.

#### Sumario de la invención

20 La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de acetil-coenzima A carboxilasa (ACC), composiciones farmacéuticas que contienen tales inhibidores y el uso de tales inhibidores para tratar, por ejemplo, el síndrome metabólico, diabetes, obesidad, enfermedad hepática grasa, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares y cáncer en mamíferos, incluyendo humanos. La invención también se refiere al uso de inhibidor ACC para el tratamiento de trastornos asociados al VHC, puesto que la ACC tiene un papel central en el metabolismo lipídico.

25 Para los propósitos de esta invención, la inhibición de ACC significa inhibiciones exclusivamente de ACC2, inhibiciones exclusivamente de ACC1 o inhibición de ACC1 y ACC2. La inhibición de cualquiera de las isozimas de la ACC debería afectar de manera beneficiosa las anomalías asociadas con el síndrome metabólico. Preferiblemente, un inhibidor ACC inhibe ambas isoformas de la enzima. Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, representado por la fórmula IIa:



- 30 en la que "/\*" indica un carbono en el que el grupo sulfamoilo puede estar unido

X<sup>4</sup> es -NR<sup>4</sup> - u -O-;

m es 0, 1 o 2;

35 R<sup>1</sup> puede sustituir un átomo de hidrógeno de cualquier enlace CH en el anillo de indol y, para cada aparición, es independientemente deutero, hidroxi, nitro, halo, ciano, carboxi, formilo, alquilo C<sub>1-7</sub>, carbociclico C<sub>3-8</sub>, alquenilo C<sub>2-7</sub>, alquinilo C<sub>2-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquiltio C<sub>1-7</sub>, C<sub>3-8</sub> cicloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>6-10</sub> ariloC<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>6-10</sub>-ariloxi, amino, N-alquilamino C<sub>1-7</sub>, N,N-di-(alquil C<sub>1-7</sub>) amino, N-C<sub>6-10</sub> arilamino, heterociclico de 3 a 10 miembros, N-(heterociclico de 3 a 10 miembros)amino, (heterociclico de 3 a 10 miembros)oxi, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (heteroaril de 5 a 10 miembros) alquilo C<sub>1-4</sub>, N-heteroarilo (amino de 5 a 10 miembros), heteroariloxi de 5 a 10 miembros, alcanoilo C<sub>1-7</sub>, alcoxcarbonilo C<sub>1-7</sub>, alcanoiloxi C<sub>1-7</sub>, alquilamido C<sub>1-7</sub>, arilamido C<sub>6-10</sub>, (heterociclico de 3 a 10 miembros) amido, carbamoilo, N-alquil C<sub>1-7</sub> carbamoilo, N,N-di-(alquil C<sub>1-7</sub>) carbamoilo, alcoxi C<sub>1-7</sub> amido, alquil C<sub>1-7</sub> ureido y arilo C<sub>6-10</sub> ureido, en la que R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>13</sup> seleccionados independientemente; y en el que cuando R<sup>1</sup> comprende un heterociclico o un heteroarilo que comprende uno o más -

5 NH-, el hidrógeno de cada grupo -NH- se puede sustituir independientemente opcionalmente con R<sup>22</sup>; o dos R<sup>1</sup> en el mismo átomo de carbono juntos pueden formar un oxo; o dos R<sup>1</sup> en el mismo átomo de carbono junto con el carbono al que están unidos forman un espiro C<sub>3-8</sub> carbociclico; o dos R<sup>1</sup> en átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un C<sub>3-8</sub> carbociclico condensado o fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>13</sup>; y

10 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C<sub>1-7</sub>, un C<sub>3-8</sub>carbociclico, un C<sub>3-8</sub>carbociclico C<sub>1-4</sub>alquilo, un C<sub>6-10</sub>arilo, un C<sub>6-10</sub>arilC<sub>1-4</sub>alquilo, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, un (5 a 10 miembros heteroaril) alquilo C<sub>1-4</sub>, un heterociclico de 3 a 10 miembros y un (heterociclico de 3 a 10 miembros) alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que R<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>14</sup>; y en el que cuando R<sup>3</sup> comprende un heteroarilo o heterociclico que comprende uno o más -NH-, el hidrógeno de cada grupo -NH- se puede sustituir independientemente opcionalmente con un alquilo C<sub>1-7</sub>;

15 R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclico de 3 a 7 miembros, donde el heterociclico puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>15</sup>; y en el que cuando el heterociclico comprende uno o más -NH-, el hidrógeno de cada grupo -NH- puede sustituirse independientemente opcionalmente con R<sup>16</sup>;

20 R<sup>13</sup>, para cada aparición, es independientemente deutero, nitrógeno, hidróxido, ciano, hidroxi, carboxi, alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, heterociclico de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, amino, C<sub>1-7</sub> alquilamino, di-(alquil C<sub>1-7</sub>)amino, alcanoilo C<sub>1-7</sub>, alcoxcarbonilo C<sub>1-7</sub>, alcanoiloxi C<sub>1-7</sub>, alquilamino C<sub>1-7</sub>, alcoxiamido C<sub>1-7</sub>, carbamoilo, N-alquil C<sub>1-7</sub> carbamoilo, N,N-di-(alquil C<sub>1-7</sub>) carbamoilo, alquilsulfonilo C<sub>1-7</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-7</sub>, alquilsulfonamido C<sub>1-7</sub>, sulfamoilo, N-alquil C<sub>1-7</sub> sulfamoilo, o N,N-di-(alquil C<sub>1-7</sub>) sulfamoilo, donde R<sup>13</sup> es opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>17</sup> seleccionados independientemente; y en el que cuando R<sup>13</sup> es un heterociclico o un heteroarilo que comprende uno o más -NH-, el hidrógeno de cada grupo -NH- puede estar independientemente opcionalmente sustituido con R<sup>20</sup>; o dos R<sup>13</sup> en el mismo átomo de carbono juntos pueden formar un oxo o un espiro C<sub>3-8</sub>carbociclico; o dos R<sup>13</sup> en átomos de carbono adyacentes junto con los carbonos a los que están unidos pueden formar un heterociclico de 3 a 7 miembros que puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>17</sup> y si el heterociclico comprende uno o más -NH-, el hidrógeno de cada grupo -NH- puede sustituirse independientemente opcionalmente con R<sup>20</sup>;

25 R<sup>14</sup>, para cada aparición, es independientemente halo, hidroxi, carboxi, alcoxcarbonilo C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde R<sup>14</sup> puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>24</sup> seleccionados independientemente; o dos R<sup>14</sup> en el mismo átomo de carbono juntos pueden formar un oxo, un espiro C<sub>3-8</sub>carbociclico o un espiro heterociclico de 3 a 7 miembros; o dos R<sup>14</sup> en átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un fenilo que puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>24</sup>;

30 R<sup>15</sup>, para cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxi, carboxi, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, carbociclico C<sub>3-8</sub>, fenilo y alcoxcarbonilo C<sub>1-7</sub>; en la que R<sup>15</sup> puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C<sub>1-4</sub>; o dos R<sup>15</sup> en el mismo átomo de carbono forman juntos un oxo o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C<sub>2-8</sub> o un heterociclico de 3 a 10 miembros; o dos R<sup>15</sup> en átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un fenilo fusionado;

35 R<sup>16</sup>, para cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub>, carbociclico C<sub>3-8</sub>, alcanoilo C<sub>1-7</sub>, alcoxcarbonilo C<sub>1-7</sub>, o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

40 R<sup>17</sup>, para cada aparición, se selecciona independientemente entre ciano, halo, hidroxi, carboxi, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-7</sub>, di-(alquil C<sub>1-7</sub>) amino, arilamino C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub> alquilamino C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub> carbonilo, alcanoiloxi C<sub>1-7</sub>, heterociclico de 3 a 10 miembros, donde R<sup>17</sup> puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más halo, amino, alquilo C<sub>1-7</sub>, C<sub>1-7</sub>alcoxi, C<sub>1-7</sub>haloalquilo, carboxi o alquilo C<sub>1-7</sub> carbonilo; y en el que cuando R<sup>17</sup> es un heterociclico que comprende uno o más -NH-, el hidrógeno de cada grupo -NH- se puede sustituir independientemente opcionalmente con R<sup>23</sup>; o dos R<sup>17</sup> en el mismo átomo de carbono juntos pueden formar un oxo;

45 R<sup>19</sup>, para cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcanoilo C<sub>1-7</sub>, tri-(alquil C<sub>1-7</sub>) sililo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alcoxcarbonilo C<sub>1-7</sub>, cicloalcoxcarbonilo C<sub>3-8</sub>, carbamoilo, N-C<sub>1-7</sub>alquilcarbamilo, N,N,di-(alquil C<sub>1-7</sub>) carbamoilo, o C<sub>6-10</sub>-arilalquilo C<sub>1-4</sub>; donde R<sup>19</sup> está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>21</sup>;

50 R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup>, para cada aparición, son independientemente deutero, halo, carboxi, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, ariloxilo C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>6-10</sub>arilo C<sub>1-4</sub> o alcoxcarbonilo C<sub>1-7</sub>; y

R<sup>24</sup>, para cada aparición, es independientemente hidroxi, halo, carboxi, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, amino,

N-alquilamino C<sub>1-7</sub>, N,N-di-(alquil C<sub>1-7</sub>) amino, alcoxicarbonilo C<sub>1-7</sub>, C<sub>1-7</sub> alcanoiloxi, fosfonooxi, alcoxi C<sub>1-7</sub> (hidroxi) fosforiloxi o di-(alcoxi C<sub>1-7</sub>) fosforiloxi; en la que R<sup>24</sup> puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con un grupo independientemente seleccionado de amino, N-alquilamino C<sub>1-7</sub> y fenilo.

- 5 En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto de acuerdo con la fórmula IIa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula IIa como un medicamento. En una realización, el compuesto se usa para el tratamiento del síndrome metabólico, síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa disminuida, diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes tipo II, diabetes tipo I, complicaciones diabéticas o trastornos del peso corporal en un mamífero.
- 10 En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula IIa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de insulina, un derivado de insulina o mimético; un secretagogo de insulina; un ligando de receptor de sulfonilurea insulinoatrópico; un ligando PPAR; un sensibilizador de insulina; una biguanida; un inhibidor de la alfa-glucosidasa; un GLP-1, GLP-1 análogo o mimético; un inhibidor de DPPIV; un inhibidor de HMG-CoA reductasa; un inhibidor de la escualeno sintasa; un FXR o un ligando LXR; una colestimamina; un fibrato; un ácido nicotínico; o aspirina.

#### Definiciones

A efectos de interpretar esta especificación, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se especifique lo contrario y cuando sea apropiado, los términos utilizados en el singular también incluirán el plural y viceversa.

- 20 El número requerido de átomos de carbono en un grupo se representa utilizando el prefijo C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-4</sub>, etc. Por ejemplo, un grupo alquilo que puede tener de uno a seis carbonos puede designarse "alquilo C<sub>1-6</sub>". Del mismo modo, un grupo arilo que tiene de seis a diez átomos de carbono puede designarse arilo C<sub>6-10</sub>.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a una unidad estructural de hidrocarburo ramificado o no ramificado totalmente saturado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. En una realización, alquilo se refiere a unidades estructurales de hidrocarburo que tienen 1 a 16 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 7 átomos de carbono o 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

- 30 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo como se define aquí que está sustituido por uno o más grupos halo como se define aquí. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un iodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Típicamente, el polihaloalquilo contiene hasta 12, 10, 8, 6, 4, 3 o 2 grupos halo. Ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno sustituidos por átomos de halo.

40 El término "alquenilo" se refiere a un hidrocarburo monovalente que puede ser ramificado o no ramificado y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "alquenilo C<sub>2-7</sub>" se refiere a un hidrocarburo monovalente que tiene de dos a siete átomos de carbono y que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos no limitativos de grupos alquenilo incluyen etenilo, prop-2-en-1-ilo y 1-metil-prop-1-en-1-ilo.

45 El término "alquinilo" se refiere a un hidrocarburo monovalente que puede ser ramificado o no ramificado y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El término "alquinilo C<sub>2-7</sub>" se refiere a un hidrocarburo monovalente que tiene de dos a siete átomos de carbono y que comprende al menos un enlace triple carbono-carbono. Un ejemplo de un grupo alquino es acetilenilo.

50 El término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene 6-20 átomos de carbono en la porción de anillo. Típicamente, el arilo es monocíclico, bicíclico o tricíclico. En una realización, un grupo arilo es mono- o bicíclico y contiene de 6 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y antracenilo. Un grupo arilo incluye también un hidrocarburo aromático que se funde con otro anillo que no es aromático si el punto de unión a otra unidad estructural está en el anillo aromático, tal como 1,2,3,4-tetrahidronaft-5-ilo, 1H-inden-5-ilo, y 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-ilo.

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo, como se ha definido anteriormente, que está unido a otra unidad estructural a través de un grupo alquenilo, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, un alquilo C<sub>1-6</sub>arilalquiloC<sub>1-</sub>

4 se refiere a un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono que está unido a otra unidad estructural a través de un grupo alquíleno que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Grupos representativos C<sub>6-10</sub> aril C<sub>1-4</sub> alquilo incluyen bencílico, 2-fenil-etilo y 2-(naft-2-il)-propilo.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a alquil-O-, en el que alquilo se define aquí anteriormente. Ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, n-butoxi, tert-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, 2-metil-propoxi y similares. Típicamente, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1-7, más preferiblemente aproximadamente 1-4 carbonos.

10 Como se usa en el presente documento, el término "arilalcoxi" se refiere a un grupo arilalquilo que está unido a otra unidad estructural a través de un oxígeno. Ejemplos de grupos arilalcoxi incluyen benciloxi, naft-2-ilmetoxi y 2-fenil-oxeti.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquiltio" se refiere a alquilo-S-, donde alquilo se define aquí anteriormente. Ejemplos representativos de grupos alquiltio incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, propiltio, 2-propiltio, n-butiltio, tert-butiltio, n-pentiltio, n-hexiltio, 2-metilpropiltio y similares. Típicamente, los grupos alquiltio tienen de aproximadamente 1-7, más preferiblemente aproximadamente 1-4 carbonos.

20 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxialquilo" se refiere a R<sup>i</sup>-O-R<sup>iv</sup>-, en donde R<sup>i</sup> es un alquilo como se ha definido anteriormente y R<sup>iv</sup> es un alquíleno tal como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub> es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que está unido a otra unidad estructural a través de un grupo alquíleno que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alcoxialquilo incluyen, pero no se limitan a, metoximetilo, etoximetilo, y (2-tert-butoxi)-etilo.

25 20 Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclico" o "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema anular no aromático saturado o insaturado, por ejemplo, que es un anillo 3-, 4-, 5-, 6- o 7- bicíclico monocíclico de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros, o sistema de anillo trícíclico de 10, 11, 12, 13, 14 o 15 miembros y contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, donde el N y S también se pueden oxidar opcionalmente a varios estados de oxidación. En una realización, un heterociclico tiene 3 a 10 miembros de anillo. El grupo heterociclico puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono. El heterociclico puede incluir anillos fusionados o puenteados así como anillos espirocíclicos. Ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatiolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina y similares. Un heterociclico también incluye un sistema de anillo heterocíclico no aromático que está fusionado a otro anillo que es aromático si el punto de unión a otra unidad estructural está en el anillo no aromático, tal como 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-1-ilo un 1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-b]pirazin-1-ilo.

30 35 El término "heterociclalquilo" se refiere a un grupo heterociclico, como se ha definido anteriormente, que está unido a otra unidad estructural a través de un grupo alquíleno, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, un (heterociclico de 3 a 10 miembros) alquilo C<sub>1-4</sub> se refiere a un grupo heterociclico que tiene de 3 a 10 átomos que está unido a otra unidad estructural a través de un grupo alquíleno que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos representativos (heterociclico de 3 a 10 miembros) alquilo C<sub>1-4</sub> incluyen aziridin-2-ilmetilo y 2-(pirrolidin-2-il)-etilo.

40 45 Tal como se usa en el presente documento, el término "carbociclico" se refiere a grupos hidrocarbonados no aromáticos saturados o insaturados, monocíclicos, bicíclicos o trícíclicos que tienen de 3 a 12 átomos de carbono. En una realización, carbociclico se refiere a grupos hidrocarbonados cíclicos que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono en el anillo o entre 3 y 7 átomos de carbono en el anillo. En una realización preferida, un carbociclico es un hidrocarburo monocíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los grupos carbociclico pueden incluir anillos fusionados o puenteados así como anillos espirocíclicos. Ejemplos de grupos carbociclico monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares. Ejemplos de grupos carbocíclicos bicíclicos incluyen biciclo[2.2.1]heptanilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares. Ejemplos de grupos carbocíclicos trícíclicos incluyen adamantilo, dodecahidros-indaceno, y similares. Un carbociclico también incluye un anillo de hidrocarburo no aromático que se fusiona a un anillo aromático si el punto de unión a otra unidad estructural está en el anillo no aromático, tal como 1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilo, 1H-indeno 2-ilo, y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo.

50 55 El término "carbociclico" abarca grupos cicloalquilo. El término cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarbonados saturados monocíclicos, bicíclicos o trícíclicos que tienen de 3-12 átomos de carbono. En una realización, cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarbonados cíclicos saturados que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono en el anillo o entre 3 y 8 átomos de carbono en el anillo. En una realización preferida, un cicloalquilo es un hidrocarburo monocíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen biciclo[2.2.1]heptanilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares. Ejemplos de grupos cicloalquilo trícíclicos incluyen adamantilo, dodecahidros-indaceno y similares.

El término "carbocicliclalquilo" se refiere a un grupo carbociclico, como se ha definido anteriormente, que está unido a otra unidad estructural a través de un grupo alquíleno, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, un C<sub>3-8</sub> carbocicliclalquilo C<sub>1-4</sub> se refiere a un grupo carbociclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono que está unido a otra unidad estructural a través de un grupo alquíleno que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Grupos representativos C<sub>3-8</sub> carbocicliclalquilo C<sub>1-4</sub> incluyen ciclohex-1-en-4-ilmetilo, ciclopropilmetilo y 2-ciclopentil-etilo.

5

Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico o trícíclico de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O u S, donde el N y S también pueden ser opcionalmente oxidado a varios estados de oxidación. Típicamente, el heteroarilo es un sistema de anillo de 5-10 miembros (por ejemplo, monociclo de 5-7 miembros o una bicicleta de 8-10 miembros).

10

Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3- tienvilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3- o piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, indolinilo, benzo[b]tiofeno, benzofuran y similares. Un grupo heteroarilo incluye también un anillo heteroarilo aromático que se fusiona con otro anillo que no es aromático si el punto de unión a otra unidad estructural está en el anillo heteroaromático, tal como 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-4-ilo y 1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b] pirazin-8-ilo.

15

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, que está unido a otra unidad estructural a través de un grupo alquíleno, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, un (heteroaril de 5 a 10 miembros)alquilo C<sub>1-4</sub> se refiere a un grupo heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos que está unido a otra unidad estructural a través de un grupo alquíleno que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Grupos representativos (heteroarilo de 5 a 10 miembros) C<sub>1-4</sub> incluyen piridin-4-ilmetilo, 2-(quinolin-2-il)-etilo y 3-(pirrol-3-il)-butilo.

20

Tal como se usa aquí, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "ariloxi" se refiere a aril-O-, en el que arilo se define aquí anteriormente. Un ejemplo de un ariloxi es fenoxi.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "cicloalcoxi" se refiere a cicloalquil-O-, en el que cicloalquilo se define aquí anteriormente. Ejemplos representativos de grupos cicloalcoxi incluyen ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

25

Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclico" se refiere a heterociclo-O-, en el que heterociclico se define aquí anteriormente. Ejemplos representativos de grupos heterociclico incluyen piperadin-4-oxi y piperazin-3-oxi.

30

Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroariloxi" se refiere a heteroaril-O-, en el que heteroarilo se define anteriormente en este documento. Ejemplos representativos de grupos heteroarilo incluyen piridin-4-oxi, imidazol-4-oxi, purin-8-oxi y pirimidin-5-oxi.

35

Un grupo "amino" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a -NH<sub>2</sub>. El término "N-alquilamino" se refiere a un grupo amino en el que un hidrógeno se sustituye por un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, N-alquil C<sub>1-7</sub>-amino se refiere a un grupo amino en el que uno de los hidrógenos ha sido sustituido por un grupo alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono. Los grupos N-alquil C<sub>1-7</sub> lineales representativos incluyen N-metilamino, N-etilamino, N-isopropilamino y similares. El término "N,N-di-(alquil)amino" se refiere a un grupo amino en el que ambos hidrógenos han sido sustituidos por un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que puede ser igual o diferente. Por ejemplo, N,N-di-(alquil C<sub>1-7</sub>)amino se refiere a un grupo amino en el que ambos hidrógenos han sido sustituidos por un grupo alquilo que puede ser igual o diferente que tiene de 1 a 7 átomos de carbono. Los grupos N,N-di-(alquil C<sub>1-7</sub>) amino representativos incluyen N,N-dimetilamino, N-metil-N-etilamino, N-isopropil-N-etilamino y similares.

40

El término "N-arilamino" se refiere a un grupo amino en el que un hidrógeno se sustituye por un grupo arilo, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, N-C<sub>6-10</sub> arilamino se refiere a un grupo amino en el que uno de los hidrógenos ha sido sustituido por un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos N-C<sub>6-10</sub> arilamino representativos incluyen fenilamino y naftilamino. El término "N-heterocicliclilamino" se refiere a un grupo amino en el que un hidrógeno se sustituye por un grupo heterociclico como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, un heterocicliclil amino N-(de 3 a 10 miembros) se refiere a un grupo amino en el que uno de los hidrógenos se ha sustituido por un grupo heterociclico que tiene de 3 a 10 átomos. Los grupos N-(heterocicliclil) amino de 3 a 10 miembros representativos incluyen piperidin-4-ilamino, piperazin-2-ilamino y morfolin-3-ilamino. El término "N-heteroarilamino" se refiere a un grupo amino en el que un hidrógeno está sustituido por un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, un N-(heteroaril) de 5 a 10 miembros se refiere a un grupo amino en el que uno de los hidrógenos ha sido sustituido por un grupo heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos. Los grupos N-(heteroaril) amino de 5 a 10 miembros representativos incluyen piridin-4-ilamino e indol-7-ilamino.

45

Un grupo "carbamoiilo" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a -C(O)NH<sub>2</sub>. El término "N-(alquil)-carbamoiilo" se refiere a un grupo carbamoiilo en el que un hidrógeno está sustituido por un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, N-(alquil C<sub>1-7</sub>) -carbamoiilo se refiere a un grupo carbamoiilo en el que uno de los hidrógenos ha sido sustituido por un grupo alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono. N-(alquil C<sub>1-7</sub>)-carbamoiilo

50

55

- representativo incluyen N-metilcarbamoilo, N-isopropil-carbamoilo, y similares. El término N,N-di-(alquil)-carbamoilo se refiere a un grupo carbamoilo en el que ambos hidrógenos han sido sustituidos por un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que puede ser igual o diferente. Por ejemplo, N,N-di-(alquil C<sub>1-7</sub>)-carbamoilo se refiere a un grupo carbamoilo en el que ambos hidrógenos han sido sustituidos por un grupo alquilo que puede ser igual o diferente que tiene de 1 a 7 átomos de carbono. N,N-di-(alquil C<sub>1-7</sub>)-carbamoilo representativo incluyen N,N-dimetilcarbamoilo, N-metil-N-isopropil-carbamoilo, y similares.
- 5 El término "alquilamido" se refiere a un grupo que tiene la fórmula -NHC(O)-R<sup>i</sup>, en la que R<sup>i</sup> es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, alquil(C<sub>1-7</sub>)amido se refiere a un grupo alquilamido que tiene de uno a siete átomos de carbono (sin incluir el átomo de carbono de carbonilo). Un ejemplo de un alquilamido es el butiramido.
- 10 El término "arilamido" se refiere a un grupo que tiene la fórmula -NHC(O)-R<sup>ii</sup>, en la que R<sup>ii</sup> es un grupo arilo, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, C<sub>6-10</sub> arilamido se refiere a un grupo arilamido que tiene de seis a diez átomos de carbono en el grupo arilo. Un ejemplo de un arilamido es benzamido.
- 15 El término "heterociclilamido" se refiere a un grupo que tiene la fórmula -NHC(O)-R<sup>iii</sup>, en la que R<sup>iii</sup> es un grupo heterociclico, como se definió anteriormente. Por ejemplo, un heterociclo (de 3 a 10 miembros) amido es un heterociclico que tiene de 3 a 10 átomos que está unido a otra unidad estructural a través de un grupo amido. Ejemplos de grupos heterociclilamido incluyen piperidina-1-carboxamido y piperidina-3-carboxamido.
- 20 El término "alcanoilo" se refiere a un grupo que tiene la fórmula -C(O)-R<sup>i</sup>, en la que R<sup>i</sup> es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, alcanoilo C<sub>1-7</sub> se refiere a un grupo alcanoilo que tiene de uno a siete átomos de carbono (sin incluir el átomo de carbono carbonilo), tal como acetilo, isopropil-carbonilo y similares.
- 25 El término "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo que tiene la fórmula -C(O)-OR<sup>i</sup>, en la que R<sup>i</sup> es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, alcoxicarbonilo C<sub>1-7</sub> se refiere a un grupo alcoxicarbonilo que tiene de uno a siete átomos de carbono (sin incluir el átomo de carbono de carbonilo), tal como metoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo y similares.
- 30 El término "cicloalcoxicarbonilo" se refiere a un grupo que tiene la fórmula -C(O)-OR<sup>v</sup>, en la que R<sup>v</sup> es un grupo cicloalquilo, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, C<sub>3-8</sub> cicloalcoxicarbonilo se refiere a un grupo cicloalcoxicarbonilo que tiene de tres a ocho átomos de carbono (sin incluir el átomo de carbono carbonilo), tal como ciclohexiloxi y ciclopentiloxi.
- 35 El término "alcoxiamido" se refiere a un grupo que tiene la fórmula -NHC(O)-OR<sup>i</sup>, en la que R<sup>i</sup> es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, alcoxamido C<sub>1-7</sub> se refiere a un grupo alcoxiamido que tiene de uno a siete átomos de carbono (sin incluir el átomo de carbono carbonilo), tal como metoxicarbonilamino, tert-butoxicarbonilamino y similares.
- 40 El término "alquilureido" se refiere a un grupo que tiene la fórmula -NHC(O)-NHR<sup>i</sup>, en la que R<sup>i</sup> es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, alquil (C<sub>1-7</sub>)-ureido se refiere a un grupo alquilureido que tiene de uno a siete átomos de carbono (sin incluir el átomo de carbono de carbonilo), tales como N'-metilureido, N'-(tert-butil) -ureido y similares.
- 45 El término "arilureido" se refiere a un grupo que tiene la fórmula -NHC(O)-NHR<sup>ii</sup>, en la que R<sup>ii</sup> es un grupo arilo, tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, arilureido C<sub>6-10</sub> se refiere a un grupo arilureido que tiene de seis a diez átomos de carbono (sin incluir el átomo de carbono carbonilo), tales como N'-fenilureido, N'-(naft-3-il)-ureido y similares.
- 50 El término "alquilsulfonilo" se refiere a un grupo que tiene la fórmula -S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, en la que R<sup>i</sup> es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, alquil C<sub>1-7</sub> sulfonilo se refiere a un grupo alquilsulfonilo que tiene de uno a siete átomos de carbono, tal como mesilo, tert-butilsulfonilo y similares.
- El término "alquilsulfoniloxi" se refiere a un grupo que tiene la fórmula -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, en la que R<sup>i</sup> es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, alquil C<sub>1-7</sub> sulfoniloxi se refiere a un grupo alquilsulfoniloxi que tiene de uno a siete átomos de carbono, tales como metilsulfoniloxi, tert-butilsulfoniloxi, y similares.
- El término "alquilsulfonamido" se refiere a un grupo que tiene la fórmula -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, en la que R<sup>i</sup> es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, alquil C<sub>1-7</sub> sulfonilamido se refiere a un grupo alquilsulfonilamido que tiene de uno a siete átomos de carbono, tal como metilsulfonamido.

5

El término "sulfamoilo" se refiere a un grupo que tiene la fórmula  $-S(O)_2NH_2$ . El término "N-alquilsulfamoilo" se refiere a un grupo sulfamoilo en el que uno de los hidrógenos está reemplazado por un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, un alquilsulfamoilo N-C<sub>1-7</sub> se refiere a un grupo N-alquilsulfamoilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, tal como metilsulfamoilo, tert-butilsulfamoilo e isopropilsulfamoilo. El término N,N-di-alquilsulfamoilo se refiere a un grupo sulfamoilo en el que ambos hidrógenos están sustituidos por grupos alquilo, como se han definido anteriormente, que pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, un N,N-di-alquil C<sub>1-7</sub> sulfamoilo se refiere a un grupo N,N-di-alquilsulfamoilo en el que los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes y tienen de 1 a 7 átomos de carbono, tales como N,N-dimetilsulfamoilo y N-metil-N-ethylsulfamoilo.

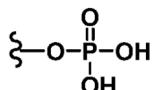
10

El término "trialquilsililo" se refiere a un grupo que tiene la fórmula  $-Si(R^i)_3$ , en la que cada R<sup>i</sup> es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que puede ser igual o diferente. Por ejemplo, un tri-(alquil C<sub>1-7</sub>) sililo es un grupo trialquilsililo en el que cada uno de los grupos alquilo puede ser igual o diferente y tiene de 1 a 7 átomos de carbono. Un ejemplo de un grupo trialquilsililo es trimetilsililo.

El término "oxo" se refiere a un sustituyente de oxígeno doblemente unido (es decir, =O).

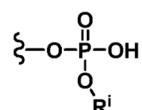
El término "fosfonooxi" se refiere a un grupo que tiene la siguiente fórmula:

15



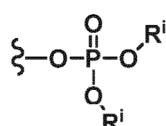
que puede ser neutro (como se muestra) o un mono- o di-anión dependiendo del pH del medio en el que se forma o en el que se disuelve.

El término "alcoxi(hidroxi)fosforiloxi" se refiere a un grupo que tiene la siguiente fórmula:



20 en la que R<sup>i</sup> es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. Un grupo alcoxi(hidroxi)fosforiloxi puede ser neutro (como se muestra) o un mono anión dependiendo del pH del medio en el que se forma o en el que se disuelve.

El término "di-(alcoxi)fosforiloxi" se refiere a un grupo que tiene la siguiente fórmula:



en donde cada R<sup>i</sup> es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que puede ser igual o diferente.

25 "Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, agente deslizante, edulcorante, diluyente, conservante, pigmento/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de United States Food and Drug Administration como aceptable para uso en humanos o animales domésticos.

30 "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición ácida y básica.

"Sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables, y que están formadas con ácidos inorgánicos tales como, pero no limitados a, ácido clorhídrico ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero sin limitación, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, etano-1,2 ácido disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentisíco, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido

- 5 glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mónico, ácido naftaleno-1,5 disulfónico, ácido naftaleno-2 sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.
- 10 "Sal de adición básica farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como amoníaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-diethylaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaina, benethamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etylpiridina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.
- 15 20 A menudo, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. De este modo, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser solvatos verdaderos, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención puede retener simplemente disolvente adventicio tal como agua o ser una mezcla de agua más algún solvente adventicio. Los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus solvatos (por ejemplo, hidratos) usados para su cristalización.
- 25 30 Los compuestos de la presente invención se obtienen ya sea en forma libre, o como una sal de los mismos. Cuando tanto un grupo básico como un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.
- 35 Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, humanos. Dicho medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 40 45 Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L) pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se resuelven usando técnicas convencionales. Todos los racematos resultantes de productos finales o intermedios se pueden resolver en los antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidos con un ácido o base ópticamente activo, y liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear una unidad estructural básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.
- 50 55 Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.
- Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. Del mismo modo, todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de Fórmula (IIa) en los que uno o más átomos están marcados con un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa generalmente se encuentran en la naturaleza.

- 5 Ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención comprenden isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro, tal como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tal como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tales como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tal como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tal como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tal como  $^{32}\text{P}$ , y azufre, tal como  $^{35}\text{S}$ . El enriquecimiento con isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida in vivo aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por lo tanto puede ser preferida en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (IIa) se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en las Secciones de Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.
- 10 15 Tal como se usa en el presente documento, los términos "enfermedad" y "condición" pueden usarse indistintamente o pueden ser diferentes porque la enfermedad o condición particular puede no tener un agente causal conocido (de modo que la etiología aún no se ha resuelto) y por lo tanto, todavía no se reconoce como una enfermedad, sino sólo como una condición indeseable o síndrome, en el que un conjunto más o menos específico de síntomas han sido identificados por los médicos.
- 20 25 30 35 Tal como se usa en el presente documento, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una proteína actividad o mejorar los síntomas, aliviar las condiciones, retardar o retardar la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitativa, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección o un trastorno o enfermedad (i) mediada por ACC2, (ii) asociada con actividad ACC2 o (iii) caracterizado por una actividad anormal de ACC2; (2) reducir o inhibir la actividad de ACC2; o (3) reducir o inhibir la expresión de ACC2. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de ACC2; o al menos parcialmente reducir o inhibir la expresión de ACC2.
- Tal como se utiliza en el presente documento, el término sujeto se refiere a un animal. Preferiblemente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, peces, aves y similares. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.
- Tal como se usa en el presente documento, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma o trastorno dado, o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad basal de un agente biológico actividad o proceso.
- 40 45 Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a la mejora de la enfermedad o trastorno (es decir, retardar, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra realización, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere al alivio o mejora de al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que no pueden ser discernibles por el paciente. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.
- Tal como se usa en el presente documento, el término "un", "una", "el/la" y términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse para abarcar tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa o sea claramente contradicho por el contexto.
- 50 55 A lo largo de esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo exija de otro modo, la palabra "comprenden", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de enteros o pasos pero no la exclusión de cualquier otro entero o paso o grupo de enteros o pasos.
- Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que de otro modo se contradiga claramente en el contexto. El

uso de cualquiera y de todos los ejemplos, o un lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como")proporcionado en el presente documento se limita a ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otro modo.

Realizaciones de la invención

- 5 En otra realización de los compuestos de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R<sup>1</sup>, para cada aparición, es independientemente deuterio, ciano, hidroxi, carboxi, halo, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, vinilo, 1-propinilo, N,N-dimetilamino, N-etilamino, N-fenilamino, N-piridinilamino, N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino, N-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino, fenilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidrofurano, morfolinilo, fenilamino, ciclopropilo, ciclopentilo, piridinilo, tiazolilo, ciclobutoxi, oxetan-3-iloxi, metoxicarbonilo, acetamido, N-etylcarbamoilo o bencilo, donde R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>13</sup> seleccionados independientemente y en donde cuando R<sup>1</sup> comprende un heterociclico o un heteroarilo que comprende uno o más -NH-, el hidrógeno de cada uno -NH- pueden estar independientemente sustituidos opcionalmente con R<sup>22</sup>.
- 10 En otra realización de los compuestos de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, m es 1 y R<sup>1</sup> es fenilo o fenilamino, en donde R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>13</sup> seleccionados independientemente.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, m es 2 y un R<sup>1</sup> es fenilo o fenilamino y el otro R<sup>1</sup> es halo, donde R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>13</sup> seleccionados independientemente.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>19</sup>, para cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, acetilo, hexanoilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, N-etylcarbamoilo, ciclopropilo, triisopropilsililo, ciclohexanoxicarbonilo, bencilo y etoxicarbonilo, en los que R<sup>19</sup> puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>21</sup> seleccionados independientemente.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R<sup>21</sup>, para cada aparición es independientemente deuterio, fluoro, metoxi, carboxilo, metoxicarbonilo o benciloxi.
- 30 En otra realización de los compuestos de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>13</sup>, para cada aparición, es independientemente halo, ciano, nitro, carboxi, hidroxi, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, N,N-dimetilamino, N,N-etilamino, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, etoxicarbonilamino, acetilo, acetamido, piperazinilo, morfolinilo, pirrazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrotiazolilo, metilsulfonilo, metilsulfoniloxi, sulfamoilo o feniloxi, en donde R<sup>13</sup> está opcionalmente sustituido en uno o más átomo de carbono con uno o más R<sup>17</sup> seleccionados independientemente; y en el que cuando R<sup>13</sup> es un heterociclico o un heteroarilo que comprende uno o más -NH-, el hidrógeno de cada grupo -NH- puede estar independientemente opcionalmente sustituido con R<sup>20</sup>; o dos R<sup>13</sup> en el mismo átomo de carbono juntos pueden formar un oxo o un espiro C<sub>3-8</sub> carbociclico; o dos R<sup>13</sup> en átomos de carbono adyacentes junto con los carbonos a los que están unidos pueden formar un heterociclico de 3 a 7 miembros que puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>17</sup> y si el heterociclico comprende uno o más -NH-, el hidrógeno de cada grupo -NH- se puede sustituir independientemente opcionalmente con R<sup>20</sup>.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>22</sup>, para cada aparición, es independientemente metilo o t-butoxicarbonilo.
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>17</sup>, para cada aparición, es independientemente un halo, carboxi, hidroxi, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, metoxicarbonilo, 3-metilbutanoilo, N-metilamino, N-bencilamino, N,N-dimetilamino, piperazinilo o morfolinilo, donde R<sup>17</sup> puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más halo, amino, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, carboxi o alquiloxicarbonilo C<sub>1-7</sub>; y en el que cuando R<sup>17</sup> es un heterociclico que comprende uno o más -NH-, el hidrógeno de cada grupo -NH- se puede sustituir independientemente opcionalmente con R<sup>23</sup>.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>20</sup>, para cada aparición, es independientemente metilo o t-butoxicarbonilo.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>23</sup>, para cada aparación, es metilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, X<sup>4</sup> es -NR<sup>4-</sup>.

- En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>4</sup> es hidrógeno.
- En otra realización de los compuestos de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>4</sup> es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o metoxietilo.
- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, X<sup>4</sup> es -O-.
- En otra realización de los compuestos de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>3</sup> es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, 1-metilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, fenilo, naft-1-ilo, bencilo, 2-feniletilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilo, 10 2,3-dihidro-1H-inden-2-Il, azepanilo, piridin-3-il, piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, 2-(piridin-3-il)-etilo, quinolin-6-ilo o pirazol-4-ilmetilo; donde R<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>14</sup>; y en el que cuando R<sup>3</sup> comprende un heteroarilo o heterociclico que comprende uno o más -NH-, el hidrógeno de cada grupo -NH- se puede sustituir independientemente opcionalmente con un alquilo C<sub>1-7</sub>.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R<sup>14</sup>, para cada aparición, es independientemente halo, hidroxi, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, metoxi, metoxicarbonilo, ciclopropilo o N,N-dimetilamino; donde R<sup>14</sup> puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>24</sup> seleccionados independientemente; o dos R<sup>14</sup> en el mismo átomo de carbono juntos son oxo; o dos R<sup>14</sup> en el mismo átomo de carbono junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo.
- 20 En otra realización de los compuestos de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>24</sup>, para cada aparición, es independientemente halo, hidroxi, carboxi, metoxi, metoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, propanoiloxi, 3-metilbutanoloxi, o di-(t-butoxi) fosforiloxi, en donde R<sup>24</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre amino, metilamino o fenilo.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclico de 3 a 7 miembros, en el que el heterociclico puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>15</sup>; y en el que cuando el heterociclico comprende uno o más -NH-, el hidrógeno de cada grupo -NH- se puede sustituir independientemente opcionalmente con R<sup>16</sup>.
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman piperazino, morfolino, piperidino, pirrolidino, 1,4-oxazepan-4-ilo, azetidin-1-ilo, isoindolin-2-ilo, o decahidroisoquinolin-2-ilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>15</sup>; y en el que el hidrógeno del -NH- de piperazino puede sustituirse independientemente opcionalmente con R<sup>16</sup>.
- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>15</sup>, para cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxi, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, 2-hidroxi-1,1-dimetil-etilo, ciclopropilo, fenilo, o 4-fluorofenilo; o dos R<sup>15</sup> en el mismo átomo de carbono forman oxo; o dos R<sup>15</sup> en el mismo átomo de carbono junto con el átomo de carbono al que están unidos forman azetidinilo, oxetanilo o 1,3-dioxanilo.
- 40 En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>16</sup>, para cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, t-butoxicarbonilo y pirimidinilo.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, X<sup>4</sup> es -O-.
- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, X<sup>4</sup> es -NR<sup>4</sup>-.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>4</sup> es hidrógeno.
- En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R<sup>4</sup> es un alquilo C<sub>1-4</sub>.
- 50 En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>3</sup> es

- 5 alquilo C<sub>1-4</sub>, 1,2-dimetil-propilo, ciclopripilmetilo, bencilo, piridinilmelito o azepanilo, en el que R<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>14</sup>; y en la que cuando R<sup>3</sup> es azepanilo, el hidrógeno del grupo -NH- puede sustituirse independientemente opcionalmente con un alquilo C<sub>1-7</sub>. En un aspecto de esta realización, R<sup>14</sup>, para cada aparición, es independientemente halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxcarbonilo C<sub>1-4</sub> o ciclopripilo, donde R<sup>14</sup> puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más grupos seleccionados independientemente R<sup>24</sup>; o dos R<sup>14</sup> en el mismo átomo de carbono juntos son oxo. En otro aspecto de esta realización, R<sup>24</sup>, para cada aparición, es independientemente halo, hidroxi, carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub>, o alcoxcarbonilo C<sub>1-4</sub>.
- 10 En otra realización de los compuestos de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclico de 3 a 7 miembros, en el que el heterociclico puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>15</sup>; y en el que cuando el heterociclico comprende uno o más -NH-, el hidrógeno de cada grupo -NH- se puede sustituir independientemente opcionalmente con R<sup>16</sup>.
- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman piperazino, morfolino, piperidino, pirrolidino o azetidin-1-ilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>15</sup>; y en el que el hidrógeno del -NH- de piperazino puede sustituirse independientemente opcionalmente con R<sup>16</sup>. En un aspecto de esta realización, R<sup>15</sup>, antes de cada aparición, es independientemente hidroxi, carboxi, alquilo C<sub>1-4</sub>, 1-hidroxi-1-metil-etilo-2-hidroxi-1,1-dimetil-etilo hidroximetilo, metoximetilo, ciclopripilo, trifluorometilo, fenilo, 4-fluorofenilo, o alcoxcarbonilo C<sub>1-4</sub>; o dos R<sup>15</sup> en el mismo átomo de carbono forman juntos oxo; o dos R<sup>15</sup> en el mismo átomo de carbono junto con el carbono al que están unidos forman azetidinilo u oxetanilo. En otro aspecto de esta realización, R<sup>16</sup> es alcoxi C<sub>1-4</sub> - carbonilo o ciclopripilo.
- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, m es 1.
- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, m es 2.
- 30 En otra realización de los compuestos de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, m es cero.
- 35 Los compuestos de la presente invención son útiles como tratamientos profilácticos y terapéuticos para enfermedades o afecciones relacionadas con la inhibición de ACC, preferiblemente ACC2.
- 40 Los compuestos de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos, o condiciones, acidosis o cetosis metabólicas, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia, trastorno metabólico de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diferentes orígenes, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, obesidad, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica, edema e hiperuricemia.
- 45 Los compuestos de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden utilizarse, por ejemplo, para tratar diversas enfermedades o trastornos tales como diabetes tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia, diabetes idiopática de tipo 1, diabetes autoinmune latente en adultos, diabetes de tipo 2 de inicio precoz, diabetes atípica de inicio juvenil, aparición de diabetes de madurez en jóvenes, diabetes relacionada con la desnutrición y diabetes gestacional, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular isquémico, restenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica, enfermedad arterial oclusiva, claudicación intermitente, infarto de miocardio, dislipidemia, dislipidemia mixta, lipemia postprandial, condiciones de deterioro de la tolerancia a la glucosa, condiciones de glucosa plasmática en ayunas alterada, acidosis metabólica, cetosis, artritis, osteoporosis, hipertensión diabética, síndrome de quilomicromia familiar, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, retinopatía diabética, otras complicaciones oftálmicas de la diabetes, degeneración macular, catarata, nefropatía diabética, úlcera diabética del pie, glomerulosclerosis, insuficiencia renal crónica, neuropatía diabética, angiopatía periférica, angiopatía periférica gangrena, cambios microangiopáticos que resultan en amputación, cáncer, muertes por cáncer, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome de Reaven, enfermedad coronaria, otras formas agudas y subagudas de isquemia coronaria, angina de pecho, trombosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios, apoplejía, restenosis vascular, hipoglucemia, hiperglicemia,
- 50
- 55

5 hiperuricemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hiperglicemida, hipercolesterolemia, presión alta, morbilidad cardiovascular excesiva y mortalidad cardiovascular en los diabéticos, colesterol elevado no HDL, disminución del colesterol HDL, triglicéridos elevados, lipoproteína de alta densidad, lipoproteína de alta densidad baja, pancreatitis, resistencia a la insulina, metabolismo alterado de la glucosa, condiciones de deterioro de la tolerancia a la glucosa, obesidad, obesidad central, enfermedad hepática grasa no alcohólica, disfunción erétil, trastornos de la piel y del tejido conectivo, ulceraciones de los pies y colitis ulcerosa, disfunción endotelial y deterioro de la adherencia vascular, 10 condiciones caracterizadas por baja masa ósea (por ejemplo, osteopenia, osteoporosis, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad periodontal, pérdida de hueso alveolar, pérdida de osteotomía, pérdida ósea idiopática infantil, enfermedad de Paget, pérdida ósea por cáncer metastásico, lesiones osteolíticas, curvatura de la columna vertebral y pérdida de estatura), enfermedad neurodegenerativa, trastornos neurológicos, convulsiones, neuropatía sensitiva periférica, trastornos lipídicos, deterioro cognitivo (condiciones de aprendizaje y memoria) y demencia.

15 También está bien establecido que las enfermedades metabólicas ejercen una influencia negativa sobre otros sistemas fisiológicos. Por lo tanto, a menudo existe el desarrollo de múltiples estados patológicos (por ejemplo diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertriglicéridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad o enfermedad cardiovascular en el "Síndrome X") o enfermedades secundarias que ocurren claramente secundarias a la diabetes (por ejemplo, enfermedad renal, neuropatía periférica). Por lo tanto, se espera que un tratamiento eficaz de la condición diabética a su vez sea de beneficio para tales estados de enfermedad interconectados.

20 Los compuestos de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden ser también adecuados para prevenir la degeneración de células beta tal como apoptosis o necrosis de células beta pancreáticas, para mejorar o restaurar la funcionalidad de células pancreáticas, aumentando el número y el tamaño de las células beta pancreáticas, para uso como diuréticos o antihipertensivos y para la prevención y tratamiento de la insuficiencia renal aguda.

25 Un compuesto de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede combinar de forma útil con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuestos farmacológicamente activos, para uso en terapia. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar simultánea, secuencial o separadamente en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de trastornos enumerados anteriormente.

30 Cuando los compuestos de la invención se administran conjuntamente con otras terapias, las dosificaciones de los compuestos coadministrados variarán, por supuesto, dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la condición que se esté tratando y así sucesivamente.

Tales combinaciones pueden ofrecer ventajas significativas, incluyendo actividad sinérgica, en terapia.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 La composición farmacéutica se puede formular para vías particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar compuestas en forma sólida incluyendo cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en forma líquida incluyendo soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener 40 diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes reguladores, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

- 45 a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si es deseado
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
- 50 e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

Los comprimidos pueden estar revestidos con película o revestidos entéricamente según métodos conocidos en la técnica.

5 Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas o jarabes o elíxires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes con el fin de proporcionan preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no están revestidos o recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite medio, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

10

15

20

25 Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y se preparan supositorios ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan según métodos convencionales de mezclado, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

30 Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos incluyen disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada a lo largo de un período de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

35

40 Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, para la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para suministro por aerosol o similar. Tales sistemas de administración tópica serán en particular apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas, lociones, aerosoles y similares del sol. Por lo tanto, son particularmente adecuados para uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes potenciadores de la tonicidad, reguladores y conservantes.

45 Como se usa en el presente documento, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se suministran convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mezclada, por ejemplo con fosfolípidos) de un inhalador de polvo seco o una presentación en aspersión en aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.

50 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

55 Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación de la invención se pueden preparar usando ingredientes que contienen humedad anhidra o baja y condiciones de baja humedad o baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con esto, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidos en kits de formularios adecuados. Ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), empaques blíster y empaques de banda.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más

agentes que reducen la velocidad con la que el compuesto de la presente invención como ingrediente activo se descompondrá. Tales agentes, que se denominan en el presente documento como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, reguladores de pH o reguladores de sal, etc.

5 La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 0.1-1000 mg de ingredientes activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0.5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o sus combinaciones, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, edad y condición individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad del mismo que se está tratando. Un médico, un 10 clínico o un veterinario de la técnica ordinaria pueden determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

15 Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son ensayos demostrables *in vitro* e *in vivo* usando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden aplicarse *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, preferiblemente soluciones acuosas, e *in vivo* bien enteramente, parenteralmente, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, en forma de suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre aproximadamente  $10^{-3}$  molar y  $10^{-9}$  concentraciones molares. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede variar en función de la vía de administración, entre aproximadamente 0.1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

20 20 Aspectos generales de síntesis

Dentro del alcance de este texto, sólo un grupo fácilmente removible que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales por tales grupos protectores, los propios grupos protectores y sus reacciones de escisión se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y New York 1973.

25 30 Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal pueden prepararse de una manera conocida per se. Por ejemplo, las sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos pueden formarse, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos metálicos, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo la sal sódica del ácido 2-ethylhexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como los hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, con compuestos de calcio correspondientes o con amoníaco o se utiliza preferentemente una amina orgánica adecuada, cantidades estequiométricas o sólo un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de manera habitual, por ejemplo tratando los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Las sales internas de los compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de ácidos y básicos, por ejemplo un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, pueden formarse, por ejemplo por la neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, al punto isoeléctrico, por ejemplo con bases débiles, o por tratamiento con intercambiadores de iones.

35 40 Las sales se pueden convertir de manera habitual en los compuestos libres; metal y sales de amonio pueden convertirse, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición de ácidos, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente básico adecuado.

45 45 Las mezclas de isómeros obtenibles de acuerdo con la invención pueden separarse de una manera conocida per se en los isómeros individuales; diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante el reparto entre mezclas de disolventes polifásicos, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o por ejemplo cromatografía líquida de presión media sobre una columna de fase inversa y racematos pueden separarse, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenible, por ejemplo mediante cristalización fraccionada o por cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

50 Los productos intermedios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización, y similares.

Lo que sigue se aplica en general a todos los procesos mencionados aquí antes y en adelante.

Todas las etapas del procedimiento antes mencionadas pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción que son conocidas per se, incluyendo las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, disolventes o diluyentes que son inertes frente a los reactivos

utilizados y disolverlos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma H+, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 190°C, incluyendo, por ejemplo, desde aproximadamente -80°C hasta aproximadamente 150°C, por ejemplo desde -80 hasta -60°C, a temperatura ambiente, desde -20 hasta 40°C o a temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, en caso dado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman pueden separarse en los isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla deseada de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros.

Los disolventes a partir de los cuales pueden seleccionarse aquellos disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen aquellos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanoatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cílicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos tales como benceno o tolueno, alcoholes tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, ejemplo hidrógeno acético, hidrocarburos cílicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano, o mezclas de estos disolventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Tales mezclas de disolventes también pueden usarse en el tratamiento, por ejemplo por cromatografía o partición.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente utilizado para la cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

La invención se refiere también a aquellas formas del procedimiento en las que se utiliza como material de partida un compuesto obtenible como producto intermedio en cualquier etapa del proceso y se llevan a cabo las etapas de proceso restantes o en las que se forma un material de partida en las condiciones de reacción o se utiliza en forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en forma de una sal, o un compuesto obtenible mediante el procedimiento de acuerdo con la invención se produce en las condiciones del procedimiento y se procesa *in situ*.

En general, los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están comercialmente disponibles o pueden producirse por métodos de síntesis orgánicos conocidos por uno de los expertos en la técnica (Houben-Weyl 4<sup>a</sup> Ed. 1952, *Methods of Organic Synthesis*, Thieme, Volumen 21).

Típicamente, los compuestos de fórmula (IIa) se pueden preparar de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.

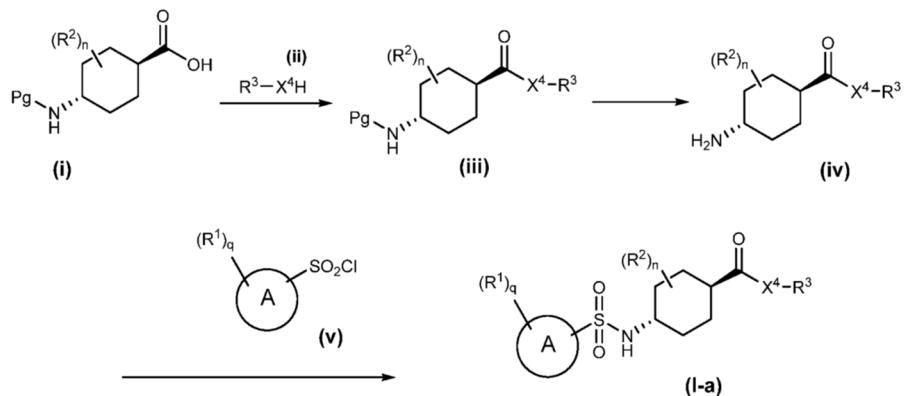
#### Método de preparación

Los esquemas detallados a continuación muestran esquemas generales para sintetizar compuestos de la invención. En las reacciones descritas en los esquemas a continuación, cualquier grupo reactivo presente, tal como grupos hidroxilo, amino, carbonilo o imino puede protegerse durante la reacción mediante grupos protectores convencionales tales como trimetilsililo, tert-butildimetilsililo, bencilo, acetal, cetal, etc., que se escinden de nuevo después de la reacción.

Los siguientes esquemas representan procedimientos generales usados para sintetizar compuestos en esta aplicación. A menos que se indique lo contrario, las variables de los esquemas siguientes son como se definen anteriormente para las fórmulas (IIa).

El Esquema A proporciona un método de preparación de compuestos de la invención en el que L<sup>1</sup> es -SO<sub>2</sub>NH- y Q es -C(O)X<sup>4</sup>-R<sup>3</sup>. En el Esquema A, un ácido trans-aminociclohexano-carboxílico (i) en el que el grupo amino está protegido con un grupo protector de amina tal como un grupo protector Boc, se condensa con una amina o alcohol (ii) usar condiciones estándar de formación de amida o éster para producir un trans-aminociclohexano carboxamida protegido con amino o éster carboxílico (iii). El grupo protector de amina se separa para proporcionar (iv) que después se condensa con un cloruro de sulfonilo apropiado (v) en presencia de una base para producir un compuesto de la invención (I-a). El cloruro de sulfonilo en este esquema está disponible comercialmente o se prepara a partir de un ácido sulfónico o anilina comercialmente disponible por métodos conocidos en la técnica.

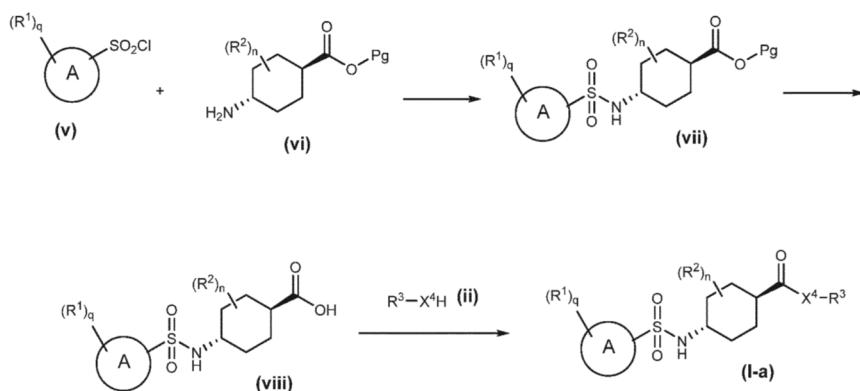
## Esquema A



En la que Pg es un grupo protector.

- 5 El Esquema B proporciona un método alternativo para preparar compuestos de la invención en los que L<sup>1</sup> es -SO<sub>2</sub>NH y Q es -C(O)X<sup>4</sup>-R<sup>3</sup>. En el Esquema B, se condensa un cloruro de sulfonilo apropiado (v) con un ácido trans-aminociclohexano carboxílico en el que el grupo ácido carboxílico está protegido (vi) (por ejemplo, como un éster, tal como un éster metílico) para formar una sulfonamida (vii). La sulfonamida (vii) se trata para eliminar el grupo protector de ácido carboxílico (por ejemplo un éster puede tratarse con una base) para formar un ácido carboxílico (viii). El ácido carboxílico (viii) se condensa a continuación con una amina o alcohol (ii) usando condiciones de formación de amida o éster estándar para formar un compuesto de la invención (I-a).
- 10

## Esquema B

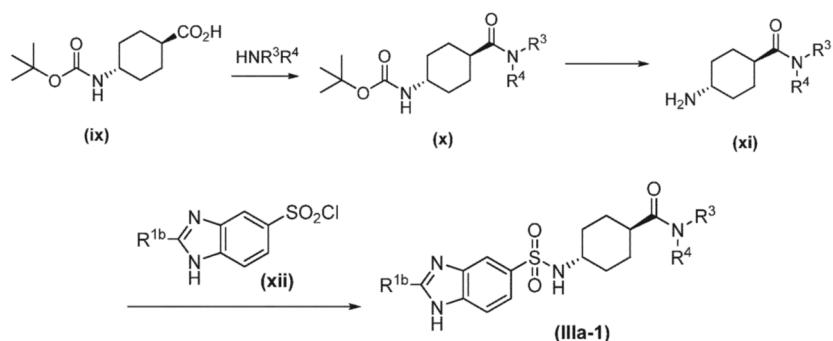


En la que Pg es un grupo protector.

- 15 El esquema 1 ilustra un método para la preparación de una serie de derivados de bencimidazol. El Esquema 1 es generalmente aplicable cuando se usan cloruros o ácidos sulfónicos de benzimidazol sulfonilo comercialmente disponibles u otras clases de ácidos sulfónicos o cloruros de sulfonilo que puede estar comercialmente disponibles.

- 20 Los ejemplos que contienen un NH básico libre o un sustituyente de ácido carboxílico pueden prepararse a través de una amina protegida (por ejemplo, Boc) seguida de desprotección como paso final, o respectivamente del éster correspondiente seguido de hidrólisis de éster como etapa final. Esta variación puede aplicarse a cualquiera de los siguientes esquemas sintéticos generales.

## Esquema 1

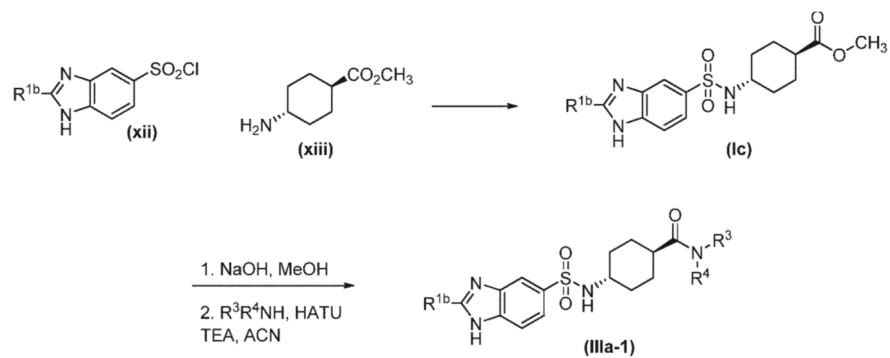


En el método del Esquema 1, un ácido trans-aminociclohexanocarboxílico protegido con Boc (ix) se condensa con una amina usando condiciones estándar de formación de amida para producir la amino amida protegida con Boc (x). La eliminación del grupo protector de Boc, seguido de condensación con un cloruro de bencimidazol sulfonilo apropiado (xii) produce el producto final (IIIa-1). El cloruro de sulfonilo en este esquema está comercialmente disponible o se prepara a partir de un ácido sulfónico disponible comercialmente.

5

En una variación del Esquema 1, el orden de la secuencia puede modificarse como se muestra a continuación en el Esquema 1A:

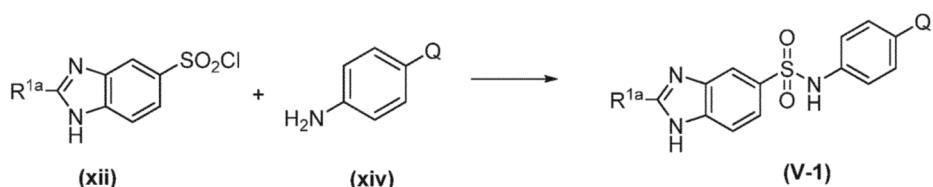
## 10 Esquema 1A



En esta modificación, primero se forma la sulfonamida, seguida por hidrólisis del éster y formación de carboxamida.

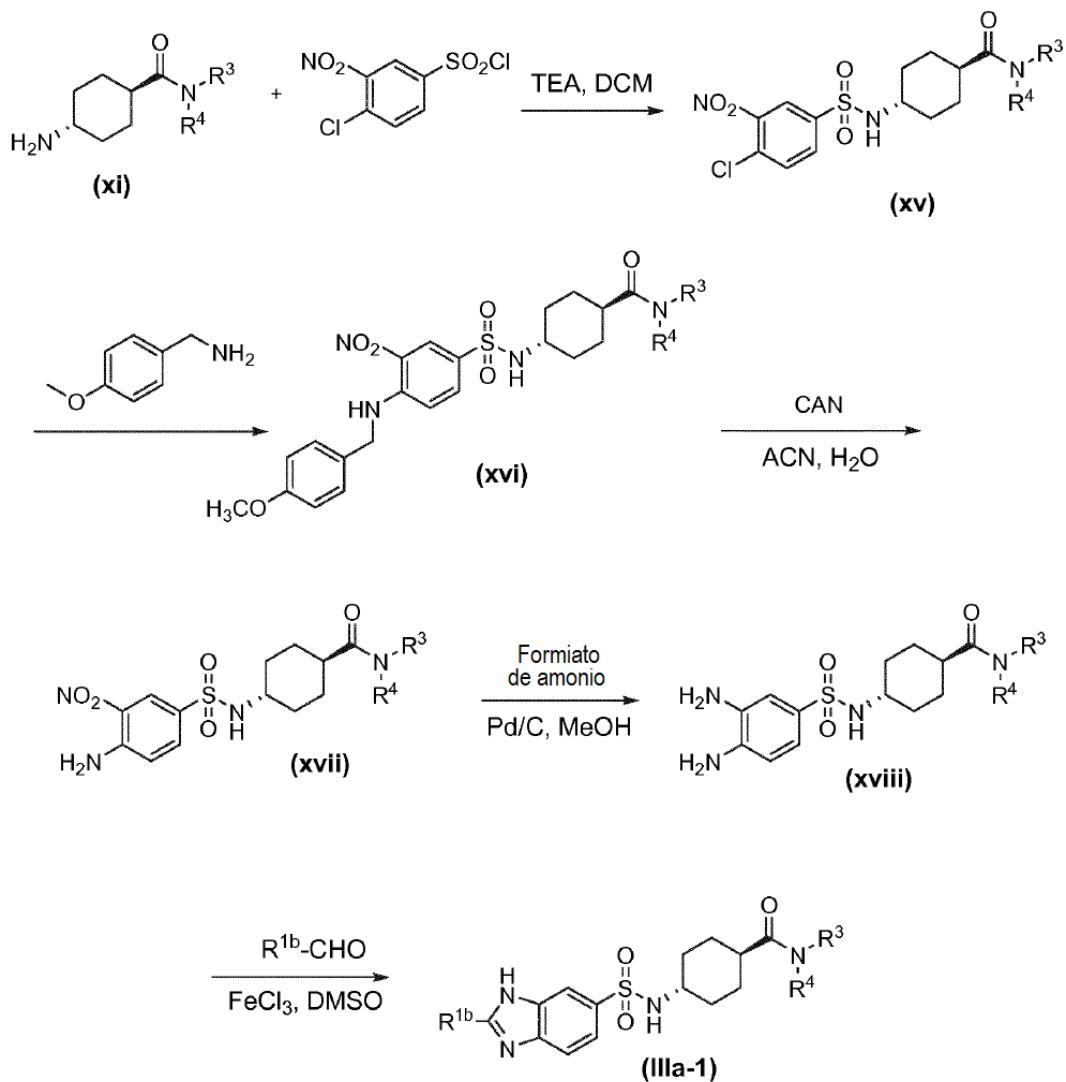
Otra variación del Esquema 1 se muestra a continuación en el Esquema 1B. Esta variación puede utilizarse para la preparación de compuestos en los que el anillo saturado central se sustituye por un anillo aromático.

## 15 Esquema 1B



El Esquema 2 ilustra un método de preparación del anillo de benzoimidazol a partir de un cloruro de bencenosulfonilo sustituido (xii).

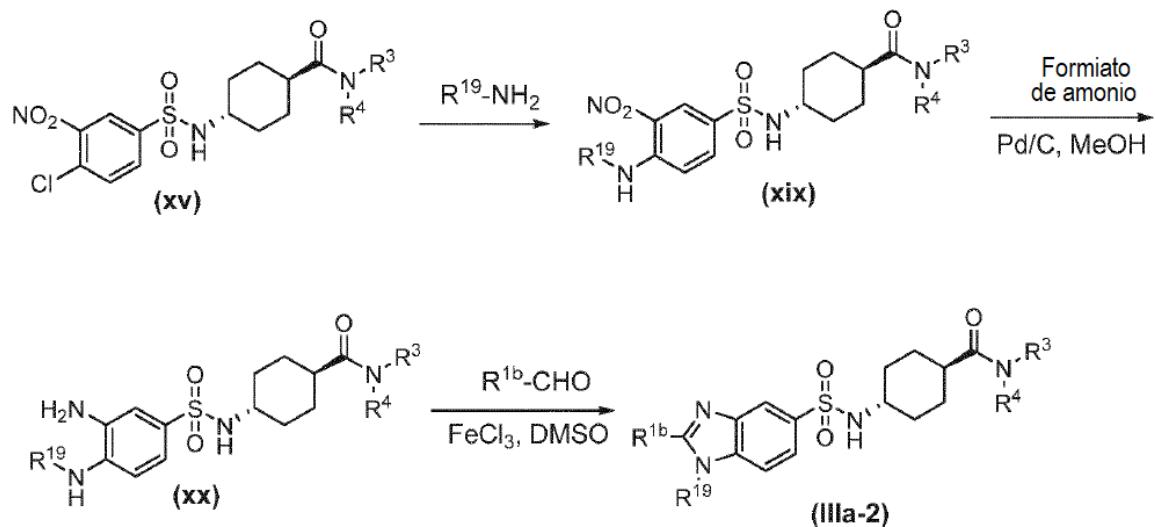
Esquema 2



La amino amida (xi) en el Esquema 2 puede prepararse como se ilustra en el Esquema 1. La condensación de la amina con el cloruro de 4-cloro-3-nitrobenceno-1-sulfonilo disponible comercialmente se lleva a cabo por el método del Esquema 1. El grupo 4-cloro se desplaza entonces con m-metoxibencil amina seguido por la eliminación oxidativa mediada por CAN del grupo p-metoxibencilo y la reducción del grupo nitro para dar el derivado de diaminobenceno (xviii). Este derivado de diaminobenceno (xviii) puede entonces condensarse con un aldehído en condiciones oxidantes (o con un ácido carboxílico, seguido por condiciones de ciclación deshidratante) para dar el derivado de bencimidazol sustituido (IIIa-1).

10 Los bencimidazoles N-alquilados pueden prepararse como se muestra en el Esquema 3 a continuación.

Esquema 3

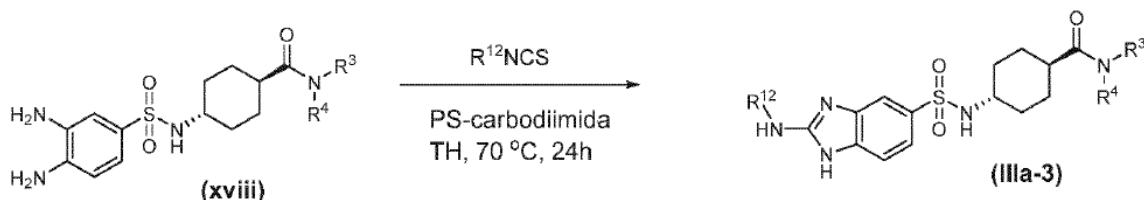


Esta ruta es similar al Esquema 2 excepto que la amina ( $R^{19}-NH_2$ ) usada para desplazar el cloro se deja en su lugar después del desplazamiento, dando lugar a la formación de un derivado de diaminobenceno alquilado (xx) que posteriormente se condensa con un aldehído como en el Esquema 2.

5

El Esquema 4 se puede usar para preparar derivados de benzimidazol en los que  $R^{1b}$  es un alquilamino o arilamino.

Esquema 4

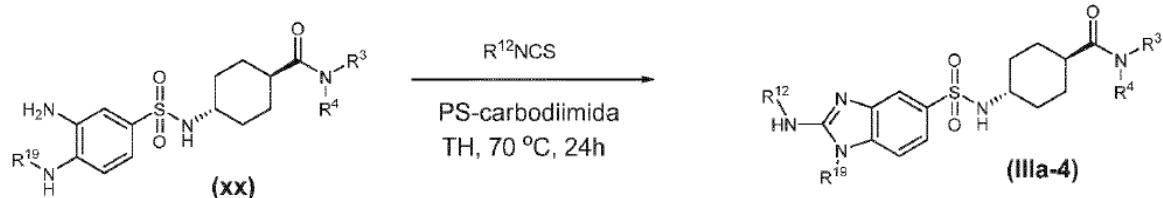


10 En los que  $R^{12}$  es alquilamino C<sub>1-7</sub>, arilamino C<sub>6-10</sub>, (heterociclico de 3 a 10 miembros)amino o (heteroaril de 5 a 10 miembros)amino.

En el Esquema 4, el derivado de diaminobenceno (xviii) (tal como se preparó según el Esquema 2) se condensa con un isotiocianato para formar la Fórmula (IIIa-3) aminobencimidazol sustituida.

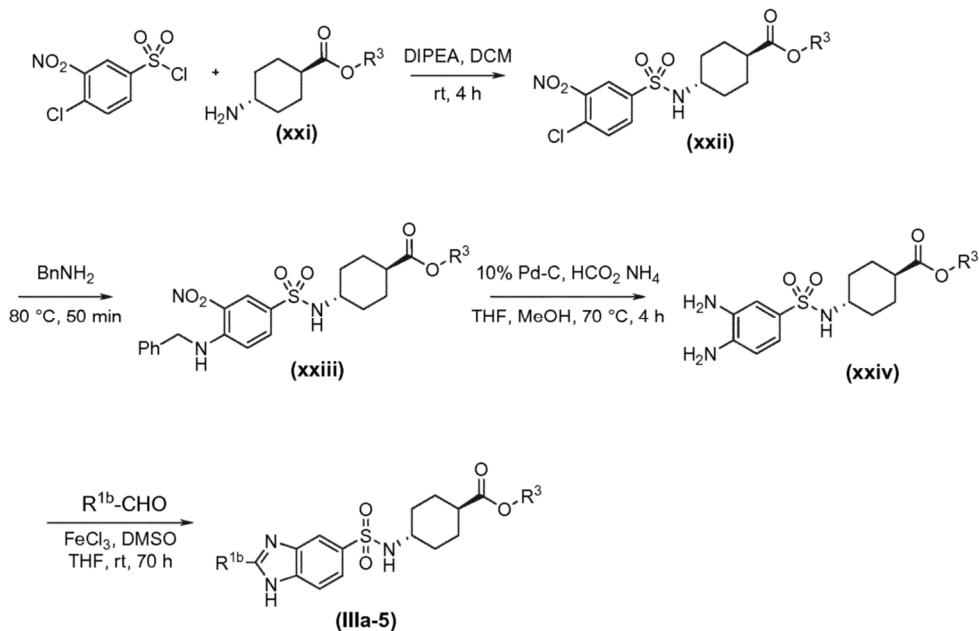
Siguiendo el procedimiento delineado en el Esquema 3, el procedimiento del Esquema 4 también puede usarse para producir derivados de benzimidazol sustituidos en el nitrógeno de bencimidazol como se muestra en el Esquema 4A.

15 Esquema 4A



El Esquema 5 se puede usar para la preparación de derivados éster.

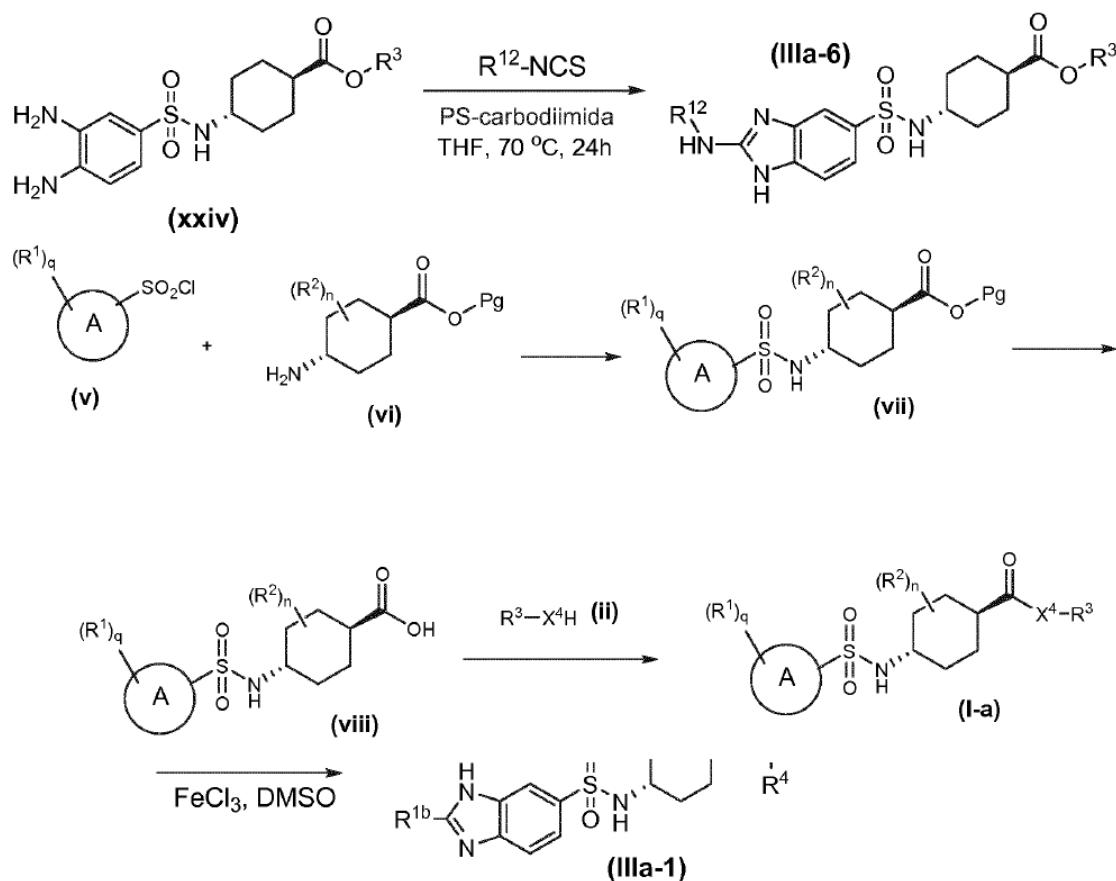
Esquema 5



- 5 El amino éster (xxi) usado en la primera etapa puede ser adquirido (ya sea como amina libre o como derivado protegido con Boc) o puede prepararse a partir de la amina protegida con Boc usando métodos estándar para la preparación de ésteres.

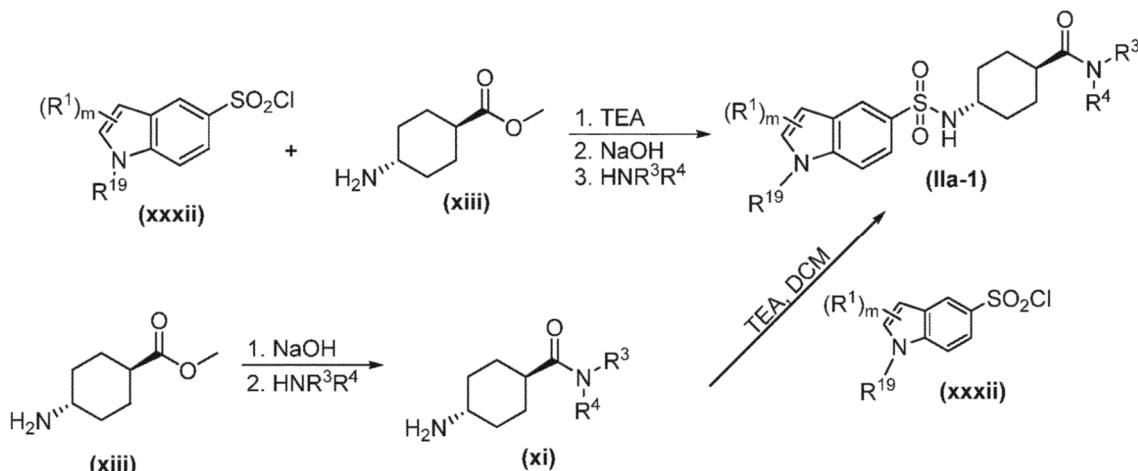
Una variante del Esquema 5 se muestra en el Esquema 5A y se puede usar para la preparación de derivados éster de bencimidazoles con  $\text{NH-R}^{12}$  en la posición 2:

Esquema 5A



En la que Pg es un grupo protector.

Esquema 7

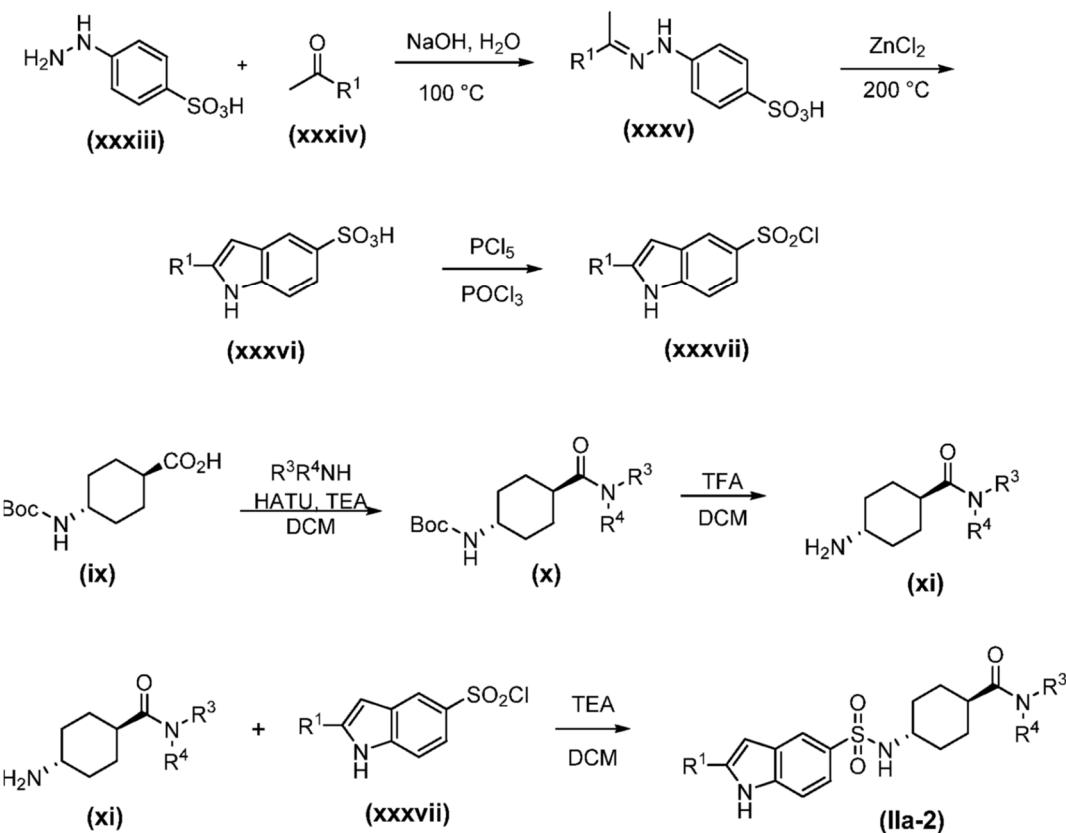


5

En este esquema, se condensa un cloruro de indol-sulfonilo (xxxii) con un aminoéster (xiii) y luego se convierte en un compuesto de Fórmula (IIa-1), o el aminoéster (xiii) se convierte primero en un amino amida (xi) y después se condensa con el cloruro de indol sulfonilo (xxxii) para formar un compuesto de Fórmula (IIa-1). Los métodos utilizados para las condensaciones son métodos estándar.

10 Los indoles sustituidos con sulfonamidas en la posición 5 pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 8.

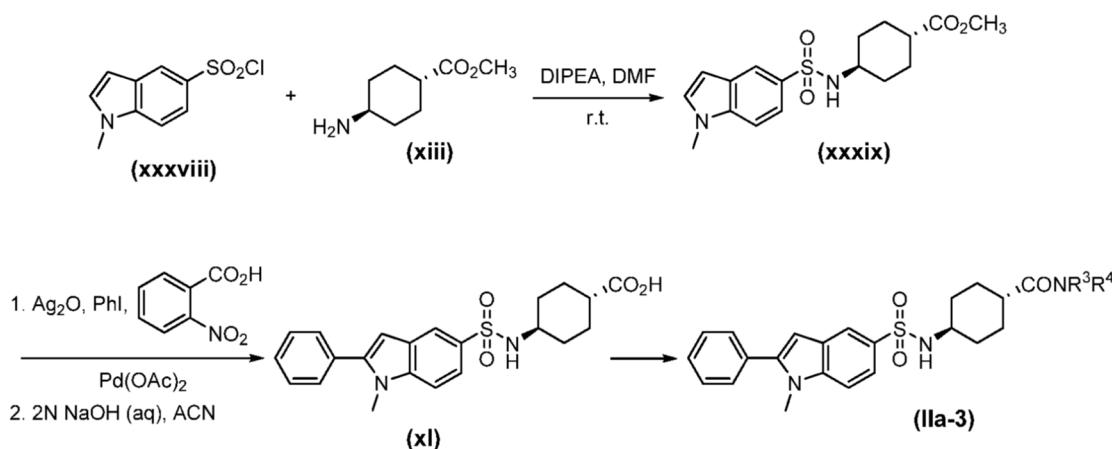
Esquema 8



Este esquema emplea una variación en la síntesis de indol de Fischer para formar el indol (xxxvii), seguido de una secuencia de reacciones similares a las descritas en los Esquemas 1-5.

- 5 Se desarrolló una ruta alternativa para la preparación de indoles 2-ariados sustituidos, como se ilustra en el Esquema 9.

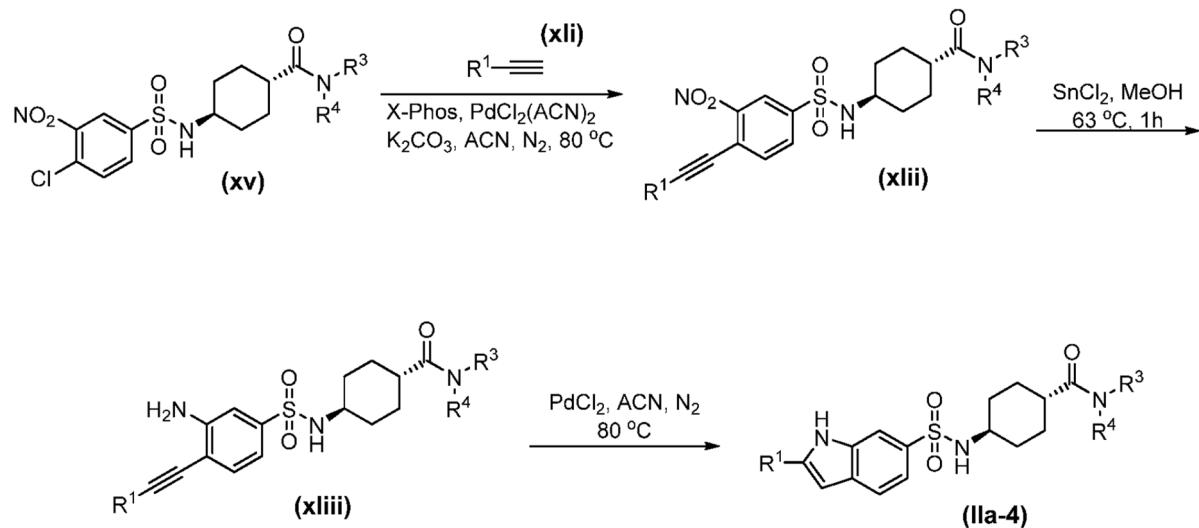
Esquema 9



En este esquema, se lleva a cabo una arilación catalizada por paladio de un indol (xxxix) en la posición 2. La unidad estructural de la secuencia es similar al descrito en los Esquemas 1-5.

- 10 Los indoles isoméricos, 6-sustituidos pueden prepararse de acuerdo con los esquemas sintéticos 10-12.

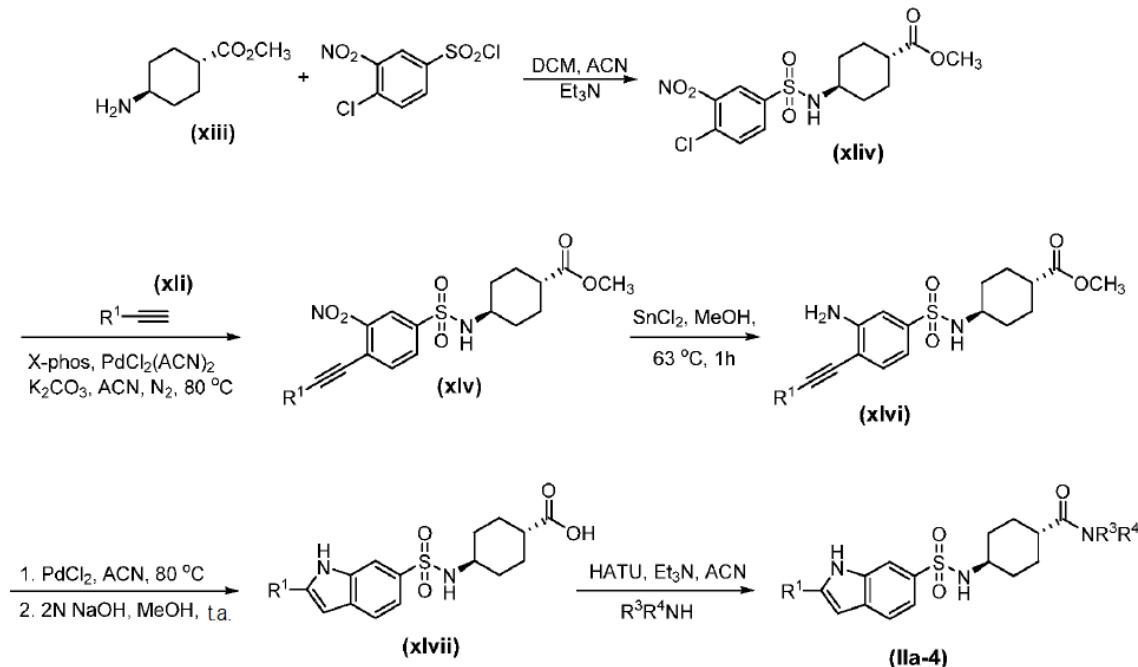
Esquema 10



5 La sulfonamida de partida (xv) presentada anteriormente se prepara de acuerdo con los procedimientos indicados anteriormente (Esquema 2). Una adición catalizada por paladio de un arilo o un alquil acetileno (xlii) al anillo aromático con desplazamiento del grupo cloro, seguida por reducción selectiva del grupo nitro y ciclación catalizada por paladio del derivado de anilino-acetileno (xliii) proporciona una indol (IIa-4).

Alternativamente, el procedimiento puede modificarse para formar la amida como se ilustra en el Esquema 11.

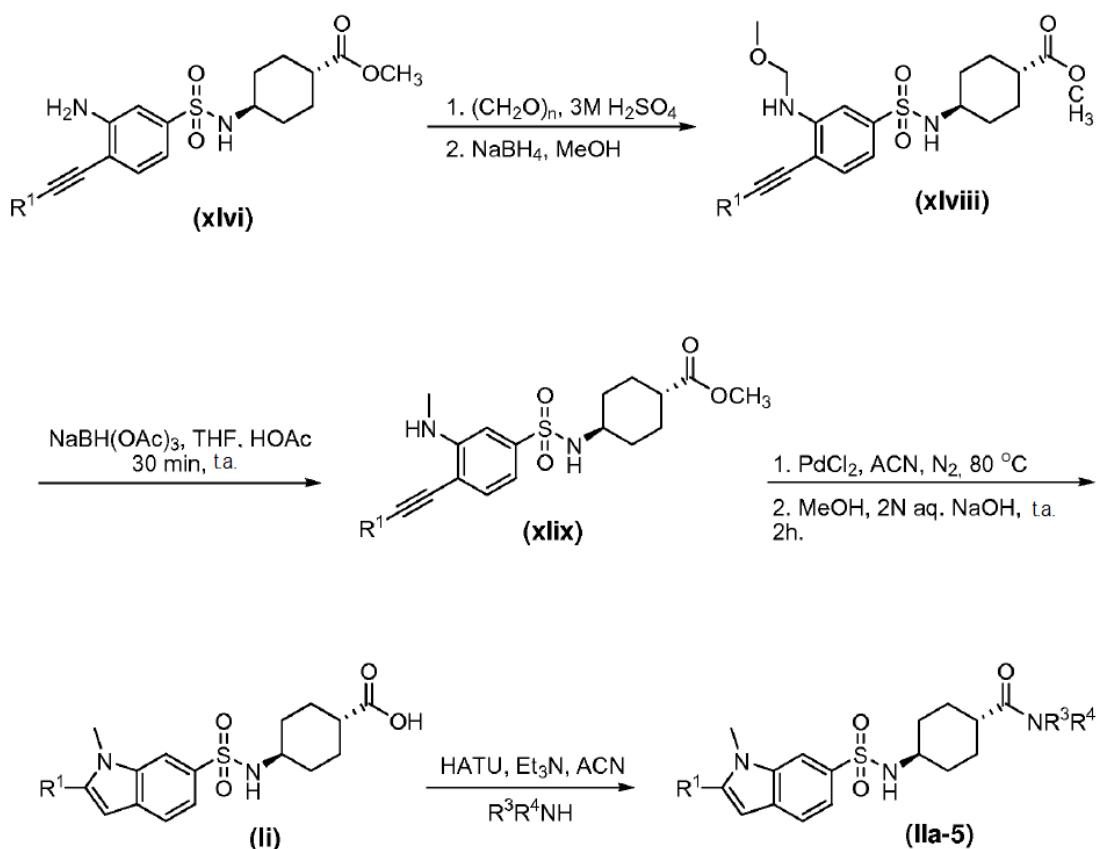
Esquema 11



10 Este esquema es esencialmente como se describe para el Esquema 8, excepto que la formación de indol se lleva a cabo sobre el derivado éster, seguido por la formación de amida como paso final.

La preparación de N-alquil indoles puede proceder de la anilina acetilénica anterior tal como se muestra en el Esquema 12.

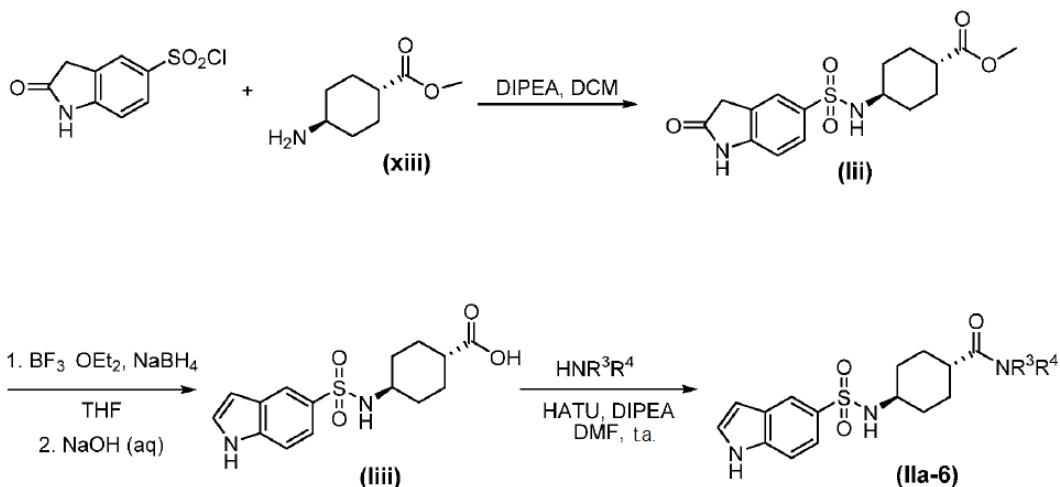
Esquema 12



En el Esquema 12, el derivado acetilénico de anilina (xlvi) (preparado como se indica en el Esquema 11) se condensa con un compuesto carbonílico (aldehído o cetona, paraformaldehído en la secuencia anterior) para formar una imina que se reduce a la N-alkil amina (xlviii). La ciclación catalizada por paladio al indol se lleva a cabo a continuación para proporcionar el derivado indol que se desprotege para dar un ácido carboxílico (li). A continuación, el ácido carboxílico (li) se acopla con una amina primaria o secundaria para dar un compuesto de la invención representado por la Fórmula (IIa-5).

El Esquema 13 ilustra la preparación de derivados de indol que no están sustituidos en La unidad estructural indol.

Esquema 13

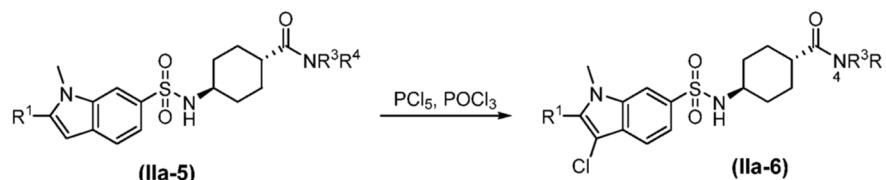


En este esquema, el cloruro de 2-oxoindolina-5-sulfonilo se condensa con un aminoéster (xiii), seguido por conversión del oxindol (iii) en un indol. El éster resultante se hidroliza a continuación a un ácido carboxílico (iii) y se convierte en una amida de Fórmula (IIia-6) usando métodos estándar de formación de amidas.

5

La preparación de derivados de 3-cloroindol se muestra en el Esquema 14.

Esquema 14

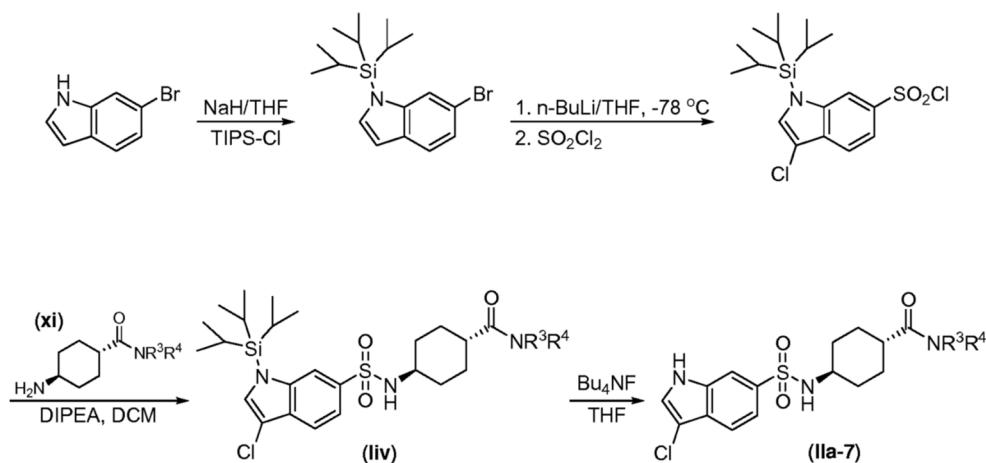


10

Los derivados de indol, preparados por cualquiera de los Esquemas 7-13, pueden ser clorados en la posición 3 usando pentacloruro de fósforo en cloruro de fosforilo como se muestra en el Esquema 14.

En el Esquema 15 se ilustra un método alternativo para la preparación de 3-cloroindoles.

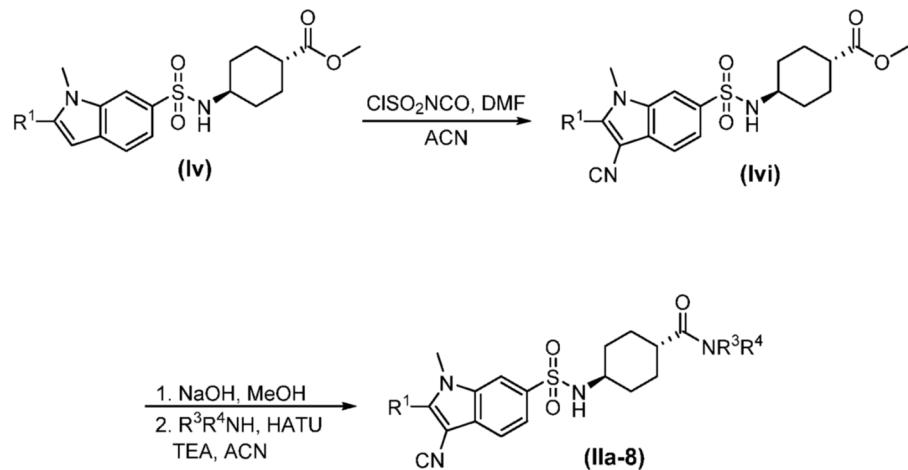
Esquema 15



En el Esquema 15, el 6-bromo-1H-indol es protegido sobre nitrógeno, metalizado y se hace reaccionar con cloruro de sulfurilo para proporcionar el cloruro de 3-cloro-1-(trisopropilsilil)-1H-indol-sulfonilo que se convierte en un compuesto de la invención representada por la Fórmula (Ila-7) como se ilustra.

La preparación de 3-cianoindoles se describe en el Esquema 16.

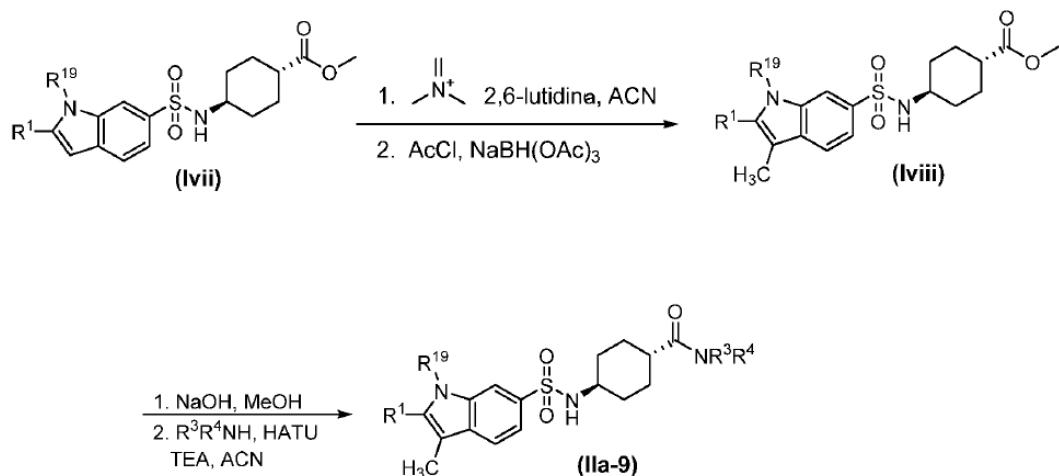
5 Esquema 16



Los indoles preparados mediante los Esquemas 7-13 pueden convertirse en derivados 3-ciano usando clorosulfonilisocianato como se muestra en el Esquema 16.

- 10 Los indoles preparados mediante los Esquemas 7-13 pueden metilarse en la posición 3 mediante el método mostrado en el Esquema 17.

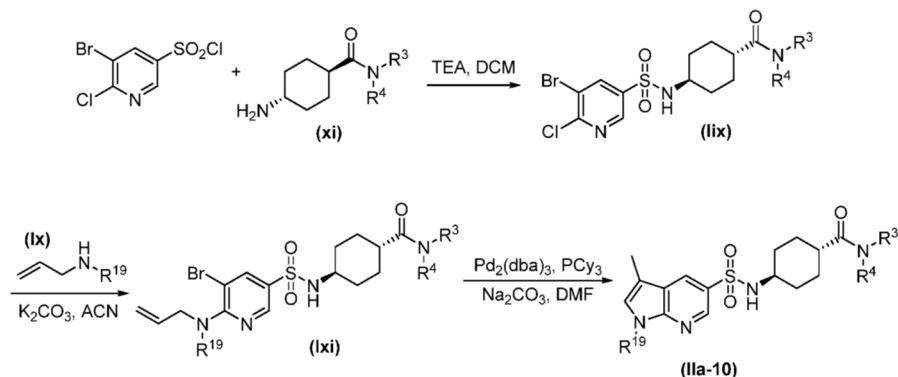
Esquema 17



- 15 En este esquema, los derivados de N-alquil indol (Ivii) se metilan en la posición 3 por reacción con sal de Eschenmoser (cloruro de metilenmetanamonio), seguido de reacción con cloruro de acetilo y triacetoxiborohidruro de sodio.

Los derivados de aza indol pueden prepararse mediante el Esquema 18.

## Esquema 18

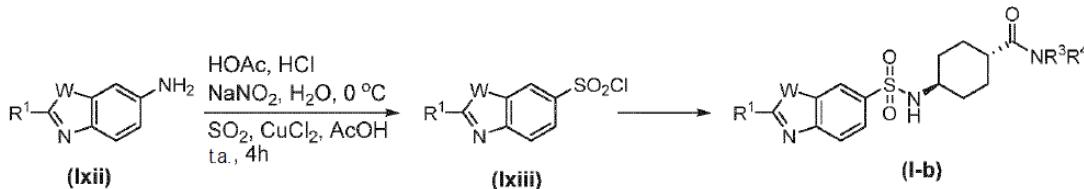


La condensación inicial de la amina (xi) con cloruro de 5-bromo-6-cloropiridina-3-sulfonilo para formar la sulfonamida es como se demostró en los esquemas anteriores. Un derivado de alil amina (en el que  $R_{19}=H$  o alquilo inferior) desplaza el grupo cloro adyacente al nitrógeno de piridina y el derivado de alil amina resultante (Ixii) se cicliza en una reacción catalizada por paladio para formar un compuesto de la invención representado por la Fórmula (Ila-10).

5

Cuando el cloruro de benzoxazol o benzotiazol sulfonilo requerido está disponible comercialmente, los compuestos de la invención en los que el anillo A es benzoxazol o benzotiazol pueden prepararse como se describe para el Esquema 1. De lo contrario, los cloruros de sulfonilo requeridos pueden prepararse como se describe en el Esquema 19

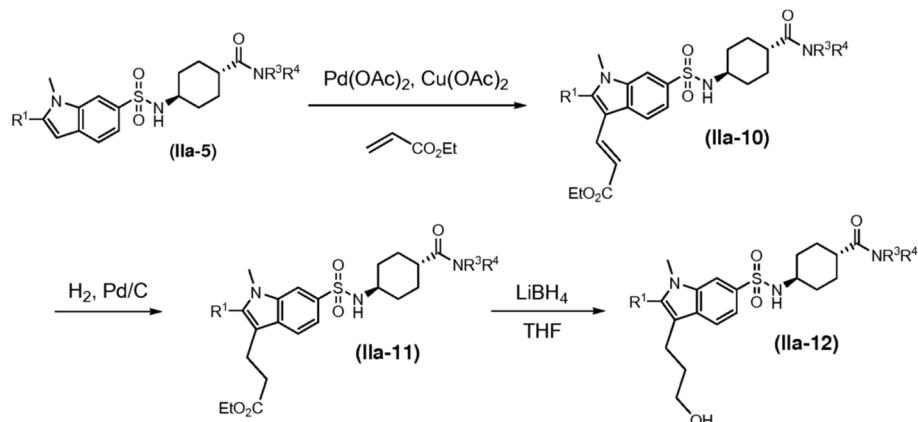
## 10 Esquema 19



en la que W es -O- u -S-.

Los derivados de indol pueden alquilarse en la posición 3 usando la reacción de alquilación catalizada por paladio mostrada en el Esquema 34.

## 15 Esquema 34



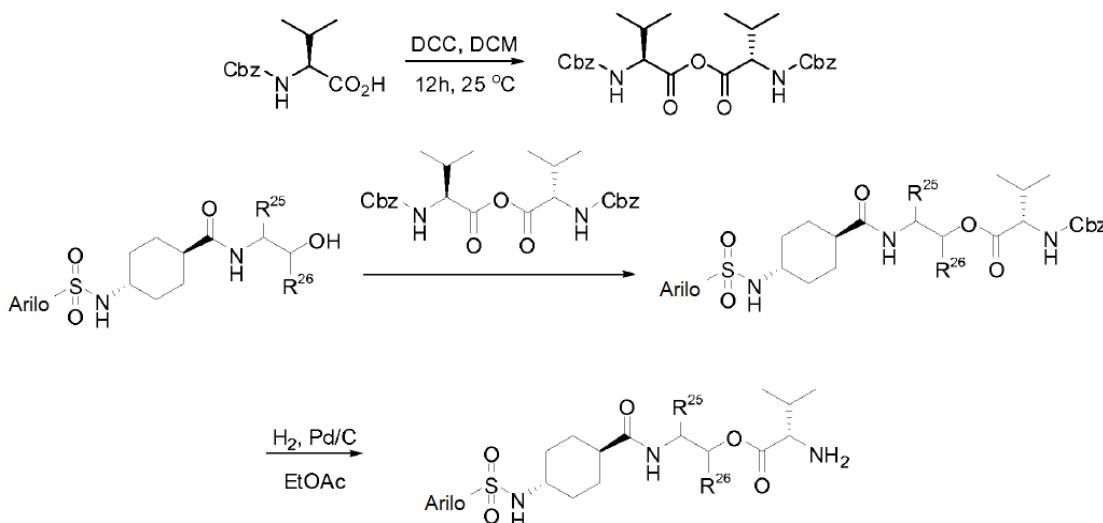
En el Esquema 34, el compuesto 3-alquilado (Ila-10) puede transformarse por reducción del doble enlace del éster saturado (Ila-11) y reducción del éster en un alcohol (Ila-12) como mostrado. El método se ha aplicado a derivados de indol de la invención en los que L<sup>1</sup> está en la posición 5- y 6- sustituida del indol. En una realización preferida, L<sup>1</sup> es -S(O)<sub>2</sub>NH-.

20

## Profármacos

El Esquema 36 describe la preparación de profármacos de aminoácidos que se pueden preparar a partir de un compuesto de la invención que comprende un grupo alcohol. La valina amino-protectida se muestra en el siguiente esquema para ilustración. Sin embargo, cualquier aminoácido natural y no natural puede prepararse por este método.

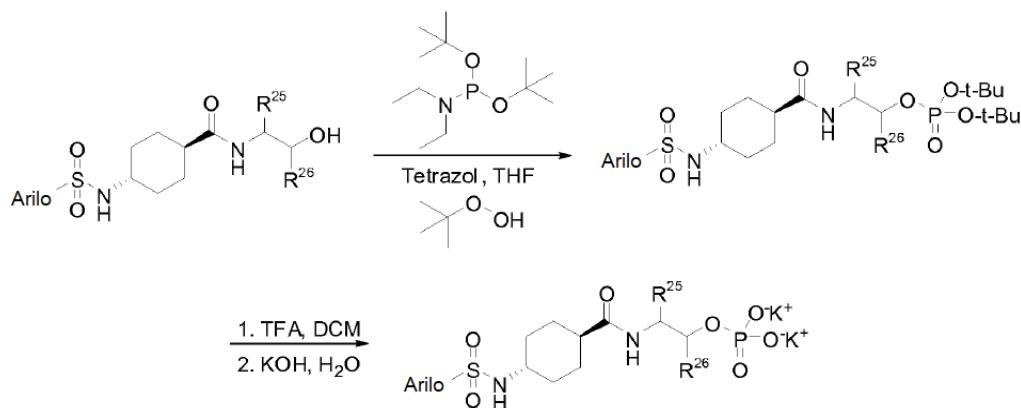
## 5 Esquema 36



10 En el Esquema 36, La unidad estructural aril sulfonamida puede representar cualquiera de las aril sulfonamidas descritas en el presente documento. R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> cada uno independientemente puede ser arilo, alquilo inferior o hidrógeno. Este esquema también puede emplearse para la preparación de profármacos de ésteres de aminoácidos de alcoholes en los que el alcohol se añade a la unidad estructural arilsulfonamida en estructuras análogas a las anteriores.

15 El Esquema 37 describe la preparación de profármacos de éster de fosfato que pueden prepararse a partir de compuestos de la invención que tienen un grupo alcohol.

## Esquema 37



20 En el Esquema 37, la unidad estructural aril-sulfonamida puede representar cualquiera de las aril-sulfonamidas descritas en el presente documento. R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> cada uno independientemente puede ser arilo, alquilo inferior o hidrógeno. Este esquema puede emplearse también para la preparación de profármacos de ésteres de fosfato de alcoholes en los que el alcohol se añade al resto aril-sulfonamida en estructuras análogas a las anteriores.

## Ejemplificación

Los siguientes ejemplos específicos pretenden ilustrar la invención.

Los compuestos preparados por estos métodos se analizaron mediante una diversidad de métodos para determinar la identidad y la pureza. Estos métodos incluyeron RMN, espectroscopía de masas y HPLC. Se utilizaron una diversidad de métodos de HPLC y se describen en la siguiente tabla.

Tabla 1. Métodos de HPLC

Método	Descripción
A	Columna: SunFire C18 20x4.6 mm, 3.5 µm Temperatura de la columna: 40°C Eluyentes A: H <sub>2</sub> O B: acetonitrilo, ambos conteniendo 0.1% de TFA Tasa de flujo: 3.0 mL/min Gradiente: 5-100% B en 4.0 min (A1) o 15-90% B en 4.0 min (A2)
B	Columna: SunFire C18 20x4.6 mm, 3.5 µm Temperatura de la columna: Temperatura ambiente Eluyentes: A: H <sub>2</sub> O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo 0.1% TFA Tasa de flujo: 3.0 mL/min Gradiente: 5-50% B en 4.0 min (B1) o 10-70% B en 4.0 min (B2)
C	Columna: Aguas X Terra C18 30x3 mm, 2.5 µm Temperatura de la columna: Temperatura ambiente Eluyentes: A: H <sub>2</sub> O (conteniendo 5% de acetonitrilo y 0.05% de TFA), B: acetonitrilo (conteniendo 0.05% de TFA) Tasa de flujo: 0.7 mL/min Gradiente: 10-95% de B en 1.5 min, después 95% de B durante 1 min
D	Columna: Phenomenex Luna C8 50x5 mm, 4.6 µm Temperatura de la columna: Temperatura ambiente Eluyentes: A: H <sub>2</sub> O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo 0.1% de TFA Tasa de flujo: 3 mL/min Gradiente: 10-100% de B en 15 min
E	Columna: Waters Atlantis C18 150x4.6 mm, 5.0 µm Temperatura de la columna: Temperatura ambiente Eluyentes: A: H <sub>2</sub> O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo 0.1% de TFA Tasa de flujo: 1.4 mL/min Gradiente: 0-95% de B en 19 min
F	Columna: Phenomenex Gemini C18 50x4.6 mm, Temperatura de la columna: Temperatura ambiente Eluyentes: A: H <sub>2</sub> O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo 0.1% de TFA Tasa de flujo: 3 mL/min Gradiente: 10-100% de B en 15 min
G	Columna: Waters Xterra C8 100 x 4.6 mm Temperatura de la columna: Temperatura ambiente Eluyentes: A: 5 mM NH <sub>4</sub> OH en H <sub>2</sub> O B: acetonitrilo, ambos conteniendo 0.1% de TFA Tasa de flujo: 3 mL/min Gradiente: 5-100% de B en 15 min
H	Columna: Inertsil C8-3, 3 cm x 33 mm x 3.0 µM Temperatura de la columna: 50°C Eluyentes: Acetonitrilo/metanol con bicarbonato de amonio 5 mM Tasa de flujo: 2 mL/min Gradiente: 40-95% en 2 min

Tabla 2. Abreviaturas utilizadas comúnmente

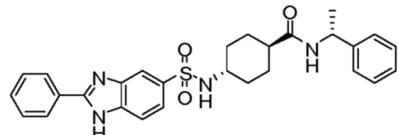
Abreviatura	Descripción
Bn	Bencilo
Boc	Tert-butoxicarbonilo
CAN	Nitrato de amonio célico
DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DIAD	Diisopropilazodicarboxilato

DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	N,N-dimetilpiridin-4-amina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDCI	1-etyl-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
h	Hora(s)
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HOBt	1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HV	Alto vacío
LC-MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
LDA	Diisopropilamida de litio
min	Minuto(s)
mL	Mililitro (s)
MS-Es	Espectrometría de masas por electroaspersión
NMM	N-metilmorfolina
rt	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
t <sub>R</sub>	Tiempo de retención
Xphos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

### Ejemplo de referencia 1

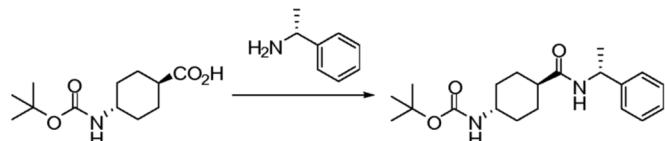
5

Preparación de (1r,4R)-4-(2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-5-sulfonamido)-N-((R)-1-feniletil)ciclohexanocarboxamida.



10

Etapa 1. Preparación de (1R,4r)-4-((R)-1-feniletilcarbamoil)ciclohexilcarbamato de tert-butilo

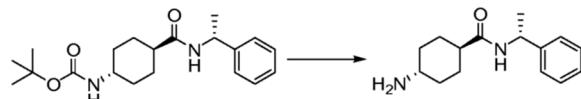


15

Se disolvió ácido trans 4-tert-butoxicarbonilamino-ciclohexanocarboxílico (5 g, 20.5 mmol) en THF, a lo que se añadió trietilamina (3 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de isobutilo (2.8 g, 20.7 mmol) en THF. La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se añadió gota a gota una solución de 4-fluoro-(R)-1-feniletilamina (2.9 g, 20.5 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 4 h, después de lo cual LC-MS mostró un pico principal correspondiente al producto deseado. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua (250 mL). El precipitado blanco resultante se filtró, lavando con éter, para proporcionar un sólido de color blanco sólido éster tert-butílico del ácido {4-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-ethylcarbamoil]-ciclohexil}-carbámico (5.2 g MS: (M+H)<sup>+</sup> = 347.34).

20

Etapa 2. Preparación de (1r,4R)-4-amino-N-((R)-1-feniletil)-ciclohexanocarboxamida

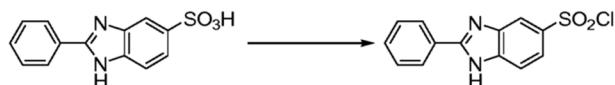


Se disolvió (1R,4r)-4-((R)-1-feniletilcarbamoil) ciclohexilcarbamato de tert-butilo (5.2 g) en DCM (50 mL) a la que se

5

añadió TFA. La mezcla resultante se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. La LC-MS del material mostró un pico principal que correspondía al producto deseado. La mezcla de reacción se concentró luego para dar un aceite transparente. El aceite se disolvió a continuación en éter dietílico (200 mL) a lo que se añadió HCl (solución 2 M en éter) (20 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, dando como resultado un precipitado blanco que se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico (4.1 g, MS:  $(M+H)^+ = 247.25$ ).

Etapa 3. Preparación de cloruro de 2-fenil-1H-benzoimidazol-5-sulfonilo

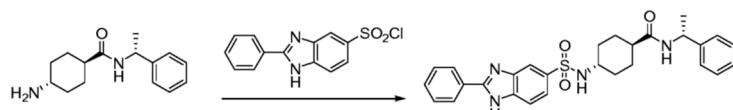


10

Se combinaron cloruro de tionilo (100 mL) y ácido 2-fenil-1H-benzoimidazol-5-sulfónico (24.5 g, 89.4 mmol) a temperatura ambiente. A la suspensión resultante se añadieron 2 gotas de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió a continuación en tolueno y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con tolueno y se secó al vacío para proporcionar 48.6 g de producto que todavía contenía algo de material de partida. Este producto crudo (43.7 g) se trató después con 250 mL de cloruro de tionilo y 1 mL de DMF. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3.5 h, se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se produce una hinchazón considerable, parece que la reacción se solidifica y se añaden 150 mL adicionales de cloruro de tionilo con agitación adicional. La mezcla de reacción se enfrió a continuación, se añadió tolueno y el producto se recogió por filtración, se lavó con tolueno y se secó al vacío para dar 51 g de un sólido blanco (MS:  $(M+H)^+ = 293.1$ ).

15

Etapa 4. Preparación de (1r,4R)-4-(2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-5-sulfonamido)-N-((R)-1-feniletil)ciclohexanocarboxamida



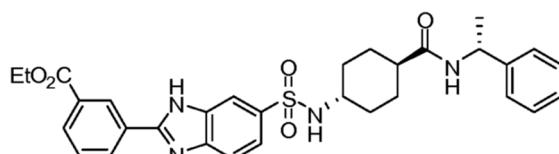
20

Se añadió cloruro de sulfonilo (118 mg, 0.4 mmol) a una solución de aminoamida (100 mg, 0.4 mmol) y trietilamina (0.228 mL, 1.6 mmol) en DCM (3 mL) a temperatura ambiente. La reacción se completó en 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se recogió en 50 mL de acetato de etilo, se lavó con tres porciones de 50 mL de agua, se secó y se concentró para dar el producto crudo.

### Ejemplo de Referencia 2

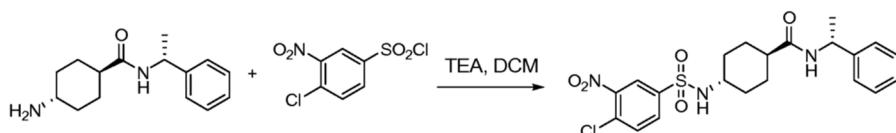
25

Preparación de 3-(6-(N-((1R,4r)-4-((R)-1-feniletilcarbamoyl)ciclohexil)sulfamoyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzoato de etilo.



Etapa 1. Preparación de (1r,4R)-4-(4-cloro-3-nitrofenilsulfonamido)-N-((R)-1-feniletil)ciclohexanocarboxamida

30

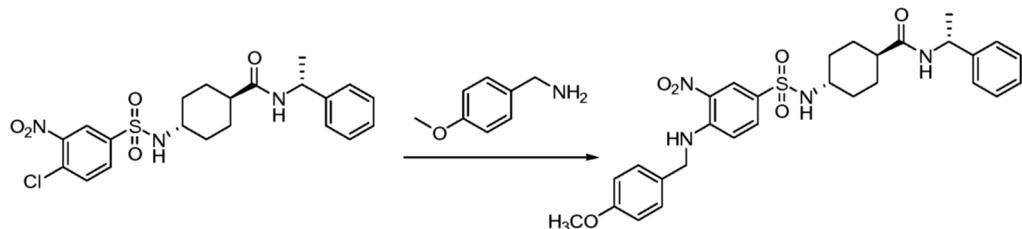


Se añadió cloruro de 4-cloro-3-nitro-bencenosulfonilo (1.41 g, 5.5 mmol) a una solución de (1r,4R)-4-amino-N-((R)-1-feniletil)ciclohexanocarboxamida (1.133 g, 4.6 mmol, preparado como se describe para el Ejemplo 1) y 5.12 mL (3.72 g, 36.8 mmol) en DCM (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar durante 1 h, y después se concentró a vacío. El residuo se recogió en 50 mL de acetato de etilo y se lavó con 50 mL de solución saturada de bicarbonato de sodio, 2 porciones de 50 mL de HCl acuoso 1 N, luego se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar el producto. El producto crudo se suspendió en 10 mL de acetato de etilo, se agitó en un baño de ultrasonidos y se filtró. El sólido de color marrón claro se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo y se secó para dar 1.06 g de producto (MS:  $(M+H)^+ = 450.2$ ).

35

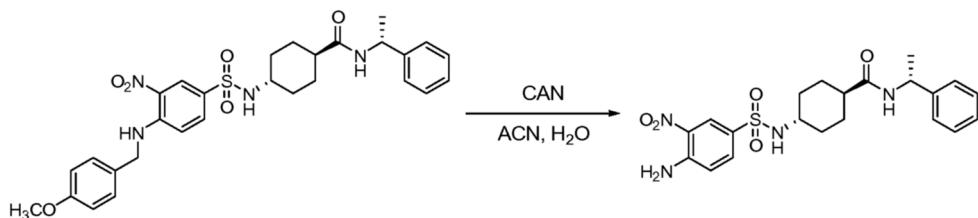
$(M+H)^+ = 466.18$ .

Etapa 2. Preparación de (1*r*,4*R*)-4-(4-(4-metoxibencilmámino)-3-nitrofenilsulfonamido)-N-((*R*)-1-feniletil)ciclohexanocarboxamida.



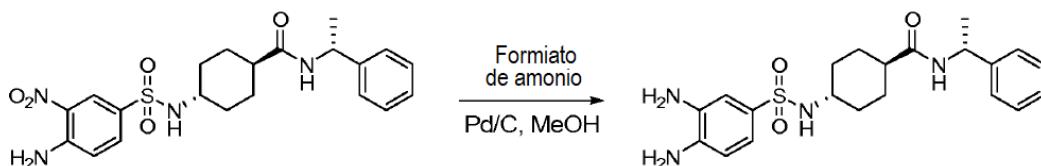
- 5 Se calentó a 80°C una mezcla de la cloronitrobencenosulfonamida de la etapa anterior (1 g, 2.15 mmol) y 4-metoxibencilmámina (5.57 mL, 42.92 mmol). Se formó una solución amarilla, seguida por la formación de un precipitado grueso. Se añadieron 20 mL adicionales de 4-metoxi-bencilmámina y 20 mL de THF, y la mezcla se agitó a 80°C durante otros 25 minutos. Se añadió agua (200 mL) a la mezcla y el matraz se agitó en un baño ultrasónico, seguido de filtración. El producto sólido se lavó con agua y una pequeña cantidad de éter para dar 1.2 g en forma de un sólido amarillo (MS:  $(M+H)^+ = 567.40$ ).
- 10

Etapa 3. Preparación de (1*r*,4*R*)-4-(4-amino-3-nitrofenilsulfonamido)-N-((*R*)-1-feniletil)ciclohexanocarboxamida.



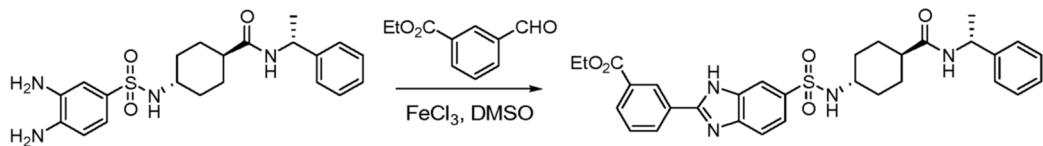
- 15 El producto de la etapa anterior (1.2 g, 2.15 mmol) se añadió a una mezcla de acetonitrilo (40 mL) y agua (1 mL). A la mezcla heterogénea resultante se añadieron 3.53 g (6.44 mmol) de nitrato de amonio cérico (CAN). La mezcla de reacción se volvió homogénea después de aproximadamente 0.5 h. Se añadió acetato de etilo (200 mL) y agua (100 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con porciones de 50 mL de acetato de etilo. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con 100 mL de NaCl sat. acuoso y se secaron ( $Na_2SO_4$ ). Se añadió tolueno (20 mL) a la solución orgánica, y la solución resultante se concentró a vacío hasta un volumen de aproximadamente 5 mL, después de lo cual se añadieron 50 mL de heptano para precipitar el producto. La mezcla heterogénea resultante se filtró y el producto sólido se enjuagó con una pequeña cantidad de n-heptano, dando como resultado 850 mg de producto en forma de un sólido amarillo (MS:  $(M+H)^+ = 447.17$ ).
- 20

Etapa 4. Preparación de (1*r*,4*R*)-4-(3,4-diaminofenilsulfonamido)-N-((*R*)-1-feniletil)ciclohexanocarboxamida



- 25 A una solución de la nitroanilina de la etapa anterior (828 mg, 1.85 mmol) en 40 mL de metanol en una solución de 250 mL de r.b. se añadieron 933 mg (14.8 mmol) de formiato de amonio y 82 mg de Pd/C (10% en peso, 50% de agua, tipo Degussa). La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno durante 2 h, después de lo cual se filtró a través de celite. Se añadió acetato de etilo (200 mL) y la solución se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (100 mL). Los extractos acuosos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 100 mL) y la solución orgánica combinada se secó (sulfato de sodio) y se concentró para dar 800 mg de producto en forma de un sólido amarillo (MS:  $(M+H)^+ = 417.28$ ).
- 30

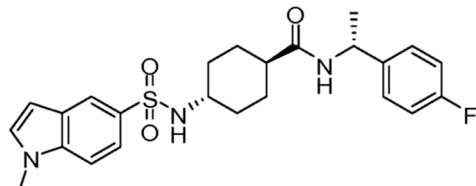
Etapa 5. Preparación de 3-(6-(N-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-feniletilcarbamoyl)ciclohexil)sulfamoyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)benzoato de etilo .



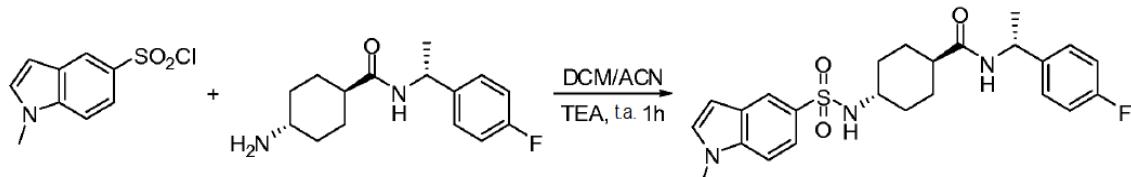
5 Se añadió una solución de 41 mg (0.1 mmol) en DMSO (2 mL) a éster etílico del ácido 3-formil-benzoico (16 mg, 0.9 mmol). Se añadió cloruro férrico (2 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Seguía habiendo algo de material de partida, y se añadieron 2 mg adicionales de cloruro férrico, seguido de agitación continua hasta un total de 24 h. El producto se purificó después por HPLC (método x) para dar 26 mg de producto.

### Ejemplo 12

(1*r*, 4*R*)-N-((*R*)-1-(4-fluorofenil)ethyl)-4-(1-metil-1*H*-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida



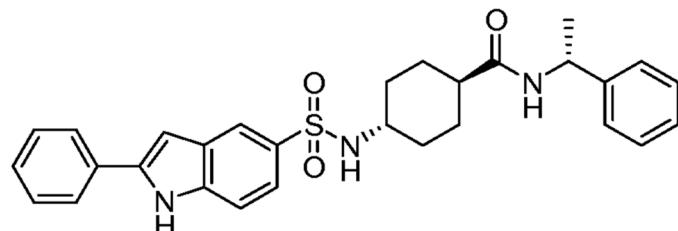
Preparación de (1*r*,4*R*)-N-((*R*)-1-(4-fluorofenil)ethyl)-4-(1-metil-1*H*-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida



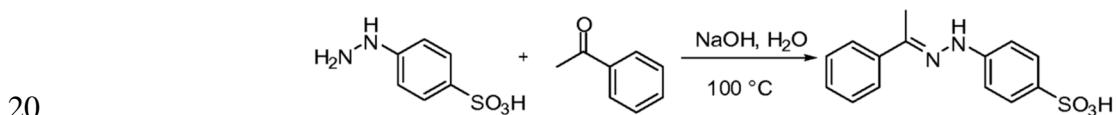
10 Se disolvió (1*I*,4*I*)-4-amino-N-((*I*)-1-(4-fluorofenil)ethyl)ciclohexanocarboxamida (preparado como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando (*R*)-1-(4-fluorofenil)etanamina en lugar del análogo desfluoro) en una mezcla de DCM/ACN. Se añadió trietilamina seguido del cloruro de 1-metil-11-indol-5-sulfonilo comercialmente disponible. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y luego se concentró a vacío. El residuo se purificó por 15 HPLC (MS: (M+H)<sup>+</sup> = 458.25).

### Ejemplo 13

Preparación de (1*r*,4*R*)-4-(2-fenil-1*H*-indol-5-sulfonamido)-N-((*R*)-1-feniletil)ciclohexanocarboxamida



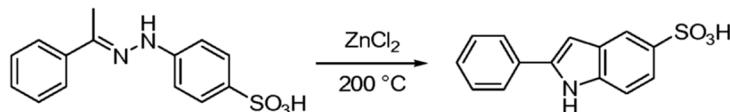
Etapa 1. Preparación de ácido 4-{N'-[1-fenil-*E*-(E)-iliden]-hidrazino}-bencenosulfónico



20 Se añadió hidróxido de sodio (400 mg, 10 mmol) en 10 mL de agua a una solución de ácido 4-hidrazino-bencenosulfónico (1.88 g, 10 mmol) en 20 mL de agua. A continuación se añadió acetofenona (1.32 g, 11 mmol), y la mezcla se calentó a 100°C durante una noche. Después, la mezcla resultante se enfrió y se lavó con éter. El pH de la

solución acuosa se ajustó entonces a 4 con HCl conc. Se eliminó el agua a vacío y se añadió metanol. La solución se filtró y se concentró para dar el producto (680 mg) como un sólido amarillo (MS:  $(M+H)^+ = 291.15$ ).

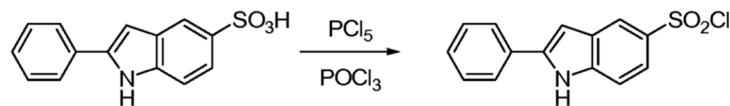
Etapa 2. Preparación de ácido 2-fenil-1H-indol-5-sulfónico



5

El derivado de hidrazina de la etapa anterior (600 mg, 2.07 mmol) se mezcló con 3 g (22 mmol) de cloruro de zinc y se calentó a  $200\text{ }^\circ\text{C}$  durante 2 h. La mezcla se enfrió y se añadió agua. El producto (330 mg) se recogió como un sólido marrón (MS:  $(M+H)^+ = 274.19$ ).

Etapa 3. Preparación de cloruro de 2-fenil-1H-indol-5-sulfonilo

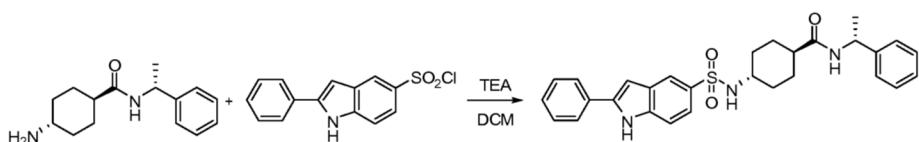


10

A una mezcla del ácido indol sulfónico de la etapa anterior (130 mg, 0.476 mmol) en 2 mL de cloruro de fosforilo se añadieron 100 mg (0.48 mmol) de pentacloruro de fósforo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos, luego se vertió sobre hielo en un vaso de precipitados. Se añadió DCM para extraer el producto, y la solución orgánica se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se concentró para dar el producto crudo. El producto se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando una mezcla de acetato de etilo (gradiente 0-10%) en heptano para dar 11 mg (MS:  $(M+H)^+ = 290.08$ ).

15

Etapa 4. Preparación de (1r,4R)-4-(2-fenil-1H-indol-5-sulfonamido)-N-((R)-1-feniletil)ciclohexanocarboxamida



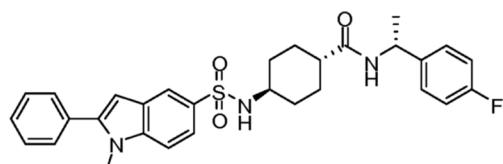
20

Se añadió gota a gota una solución del cloruro de sulfonilo de la etapa anterior (11 mg, 0.0377 mmol) en diclorometano (0.2 mL) a una solución de (1r,4R)-4-amino-N-((R)-1-feniletil)ciclohexanocarboxamida (18.48 mg, 0.075 mmol) y trietilamina (61 mg, 0.6 mmol) en 0.3 mL de diclorometano a temperatura ambiente. La mezcla se agitó 2 h, luego se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre una columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/heptano (0-100% acetato de etilo) para dar 5 mg de producto.

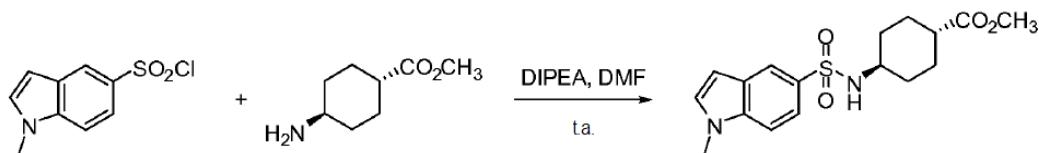
#### Ejemplo 14

25

(1r,4R)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)ethyl)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida



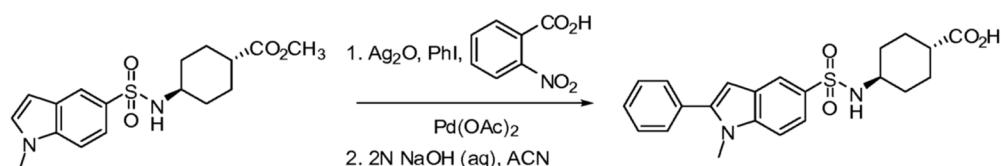
Etapa 1. Preparación de 4-(1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxilato de (1r,4r)-metilo



Una mezcla de cloruro de 1-metil-1H-indol-5-sulfonilo (0.869 g, 4.48 mmol), 4-aminociclohexanocarboxilato de (1r, 4r)-metilo (1.03 g, 4.48 mmol) y DIPEA (1.217 g, 1.645 mL, 9.42 mmol) en DMF (9 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió a continuación en agua, se filtró, se lavó con agua y se secó sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$  para proporcionar el producto (MS: M+351.0).

5

Etapa 2. Preparación del ácido (1r,4r)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxílico

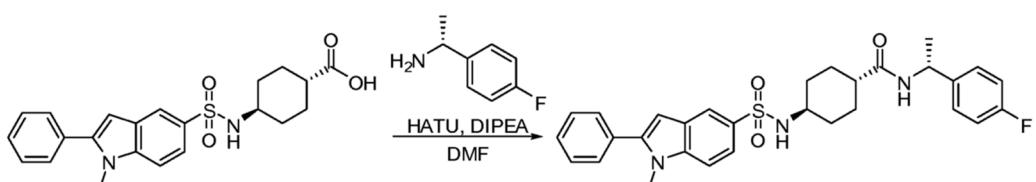


Una mezcla de 4-(1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxilato de (1r,4r)-metilo (100 mg; 0.285 mmol) de óxido de plata (49.6 mg, 0.214 mmol), acetato de paladio (6.41 mg, 0.029 mmol), y (233 mg, 1.141 mmol) de yodobenceno y 71.5 mg (0.428 mmol) de ácido 2-nitrobenzoico se agitó bajo nitrógeno a 40°C en DMF (1.43 mL) durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a carbonato de sodio acuoso 2 M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con carbonato de sodio diluido (acuoso) y agua, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en acetonitrilo y 20 eq. de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío para eliminar el acetonitrilo, se diluyó con agua y se lavó dos veces con éter. La fase acuosa se acidificó con acuoso HCl a pH 4-5 y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La solución orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró para dar el producto (MS: M+413.0).

10

15

Etapa 3. Preparación de (1r,4R)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida

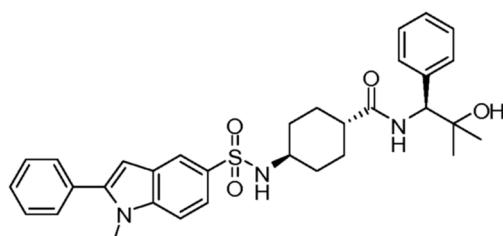


20 Se disolvieron el ácido indol-carboxílico de la etapa anterior (27.5 mg, 0.067 mmol), (R)-1-(4-fluorofenil)etanamina (9.28 mg, 0.067 mmol) y HATU (30.42 mg, 0.08 mmol) en DMF (1 mL). Se añadió diisopropiletilamina (26 L, 19.26 mg, 0.149 mmol). La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se filtró (con adición de ACN y agua, se concentró y se purificó mediante HPLC usando TFA al 0.1% en un gradiente de disolvente de agua/ACN (20-100%) como eluyente.

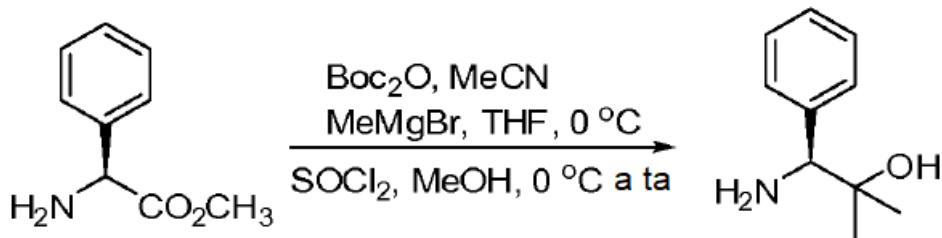
25

### Ejemplo 15

(1r,4S)-N-((S)-2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida

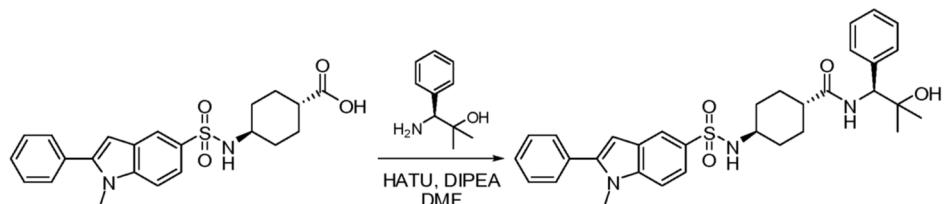


Etapa 1. Preparación de (S)-1-amino-2-metil-1-fenilpropan-2-ol



La preparación de (S)-1-amino-2-metil-1-fenilpropan-2-ol a partir de (S)-metil 2-amino-2-fenilacetato se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento para la preparación de este compuesto en Rikimaru , K., et al., *Synthesis*, 2004 (6), 909-917.

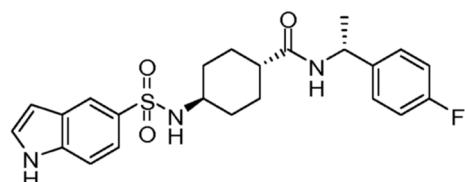
- 5 Etapa 2. Preparación de (1r,4S)-N-((S)-2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida



- 10 (1r,4r)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxílico (preparado como se describe para el Ejemplo 14) se condensó con (S)-1-amino-2-metil-1-fenilpropan-2-ol también de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 14 para dar el compuesto del título.

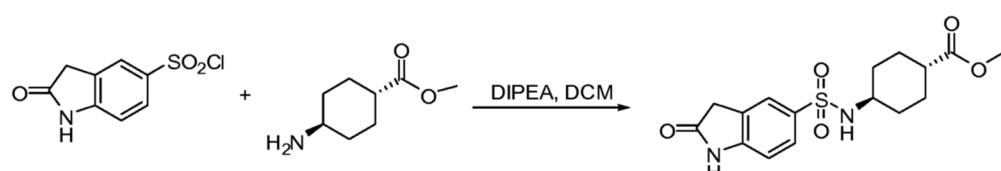
#### Ejemplo 16

(1r,4R)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)ethyl)-4-(1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida



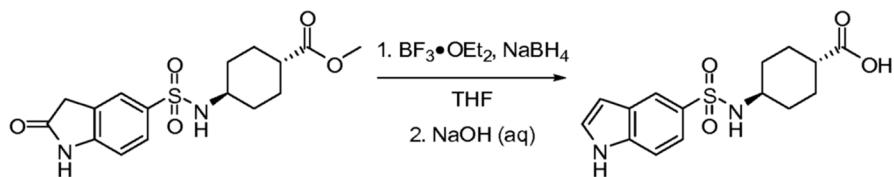
Etapa 1. Preparación de (1r,4r)-metilo 4-(2-oxoindolino-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxilato

15



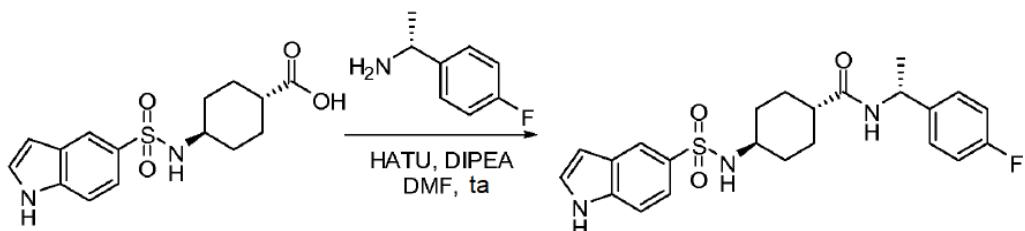
A una solución de 4-aminociclohexanocarboxilato de (1r,4r)-metilo (1.686 g, 8.7 mmol) y DIPEA (3.78 mL, 21.76 mmol) en DCM a 0°C se añadió cloruro de 2-oxoindolina-5-sulfonilo (2.02 g, 8.7 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró a continuación bajo vacío, y el residuo aceitoso se trituró en acetato de etilo y metanol. El producto se recogió por filtración (MS: (M+H)<sup>+</sup> = 353).

- 20 Etapa 2. Preparación del ácido (1r,4r)-4-(1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxílico



5 A una suspensión del oxindol (238 mg, 0.65 mmol) en THF (5 ml) a 0°C se añadió eterato de trifluoruro de boro (0.24 ml, 2.28 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió borohidruro de sodio (40 mg, 1.04 mmol). La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó después añadiendo lentamente agua (15 mL) a 0°C y agitando durante 30 minutos más. La acidificación a pH 1 con HCl 6N se siguió por agitación durante 30 minutos, después de lo cual se ajustó el pH a 14 con NaCl 2N. de hidróxido de sodio seguido de agitación durante 30 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron a vacío. La capa acuosa se liofilizó y se purificó en HPLC preparativa ácida para dar el producto ácido (MS:  $(M+H)^+ = 323.18$ ).

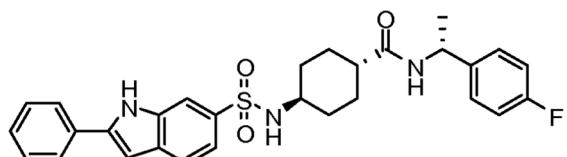
10 Etapa 3. Preparación de (1r,4R)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)ethyl)-4-(1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida



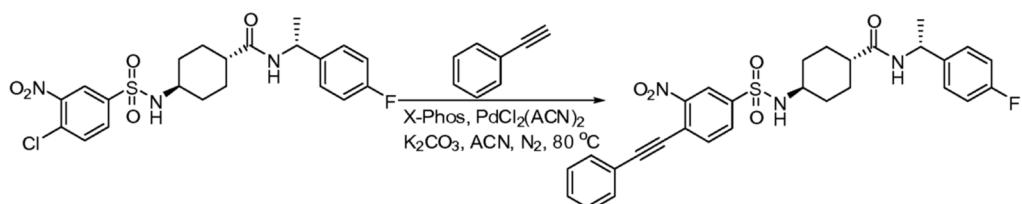
15 Se añadió (R)-1-(4-fluorofenil) etanamina (13  $\mu$ l, 0.096 mmol) a una solución del ácido de la etapa anterior (34 mg, 0.106 mmol), HATU (55 mg, 0.144 mmol) y DIPEA 67  $\mu$ l, 0.385 mmol) en DMF (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche. Después, la mezcla se concentró y el residuo se purificó usando HPLC básico para dar 10 mg de producto en forma de un sólido blanco (MS:  $(M+H)^+ = 444.19$ ).

#### Ejemplo 18

(1r,4R)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)ethyl)-4-(2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida

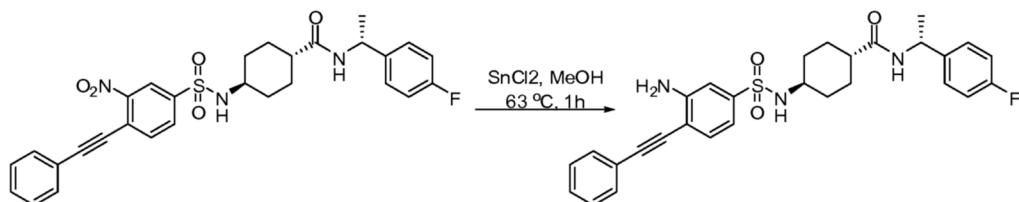


20 Etapa 1. Preparación de (1r,4R)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)ethyl)-4-(3-nitro-4-(feniletinil)fenilsulfonamido)ciclohexanocarboxamida



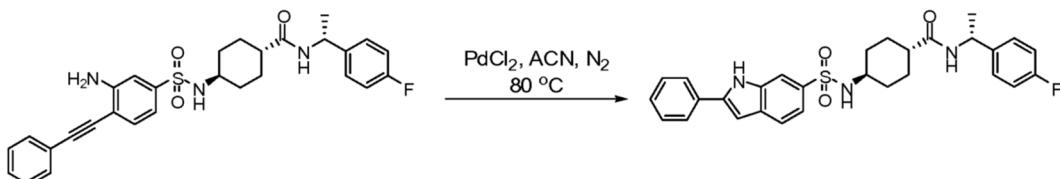
25 Una mezcla de (1r,4R)-4-(4-cloro-3-nitrofenilsulfonamido)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)ethyl)ciclohexanocarboxamida (1.0 g, 2.17 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 2), Xphos (59 mg, 0.12 mmol),  $PdCl_2(ACN)_2$  (11 mg, 0.04 mmol) y carbonato de potasio (855 mg, 6.19 mmol) en un matraz y purgar con nitrógeno. A continuación se añadió acetonitrilo (8 mL), seguido de purga adicional con nitrógeno. A continuación se añadió fenilacetilo (0.25 mL, 2.28 mmol) lentamente y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar el producto (1.15 g, MS:  $(M+H)^+ = 550.23$ ).

Etapa 2. Preparación de (1*r*,4*R*)-4-(3-amino-4-(feniletinil)fenilsulfonamido)-N-((*R*)-1-(4-fluorofenil)etil)ciclohexanocarboxamida



5 El producto de la etapa anterior (1.15 g, 2.09 mmol) se recogió en metanol (15 mL) y se trató con cloruro de estaño (II) (3.96 g, 20.9 mmol) a 63°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío, se recogió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido de sodio 1.0 N (acuoso) y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 780 mg de producto (MS: (M+H)<sup>+</sup> = 520.23).

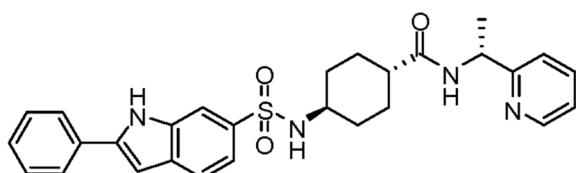
10 Etapa 3. Preparación de (1*r*,4*R*)-N-((*R*)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-fenil-1*H*-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida



15 Se purgó con nitrógeno cloruro de paladio (II) (24 mg, 0.14 mmol) en acetonitrilo anhídrido (10 mL) en un vial tapado y luego se calentó a 80°C hasta que la mezcla se hizo homogénea. Se añadió gota a gota una solución del compuesto previamente preparado (360 mg, 0.69 mmol) en acetonitrilo anhídrido caliente (10 mL, 70-80°C) durante aproximadamente 10 min. La reacción se continuó durante 30 min a 80°C, seguido por la concentración de la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente para dar 200 mg del indol deseado.

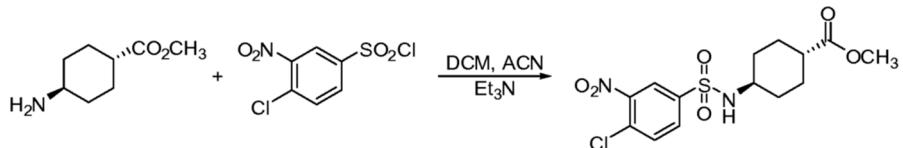
#### Ejemplo 19

(1*r*,4*R*)-4-(2-fenil-1*H*-indol-6-sulfonamido)-N-((*R*)-1-(piridin-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida



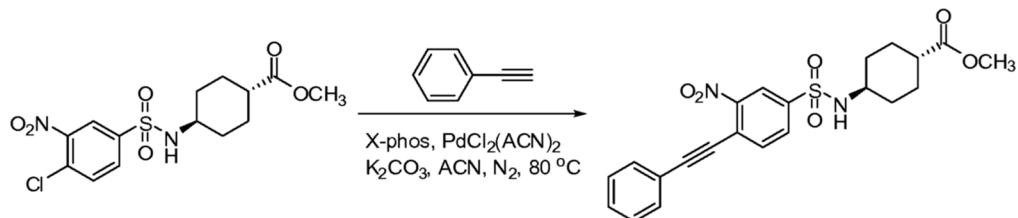
20

Etapa 1. Preparación de 4-(4-cloro-3-nitrofenilsulfonamido)ciclohexanocarboxilato **d** (1*r*,4*r*)-metilo o



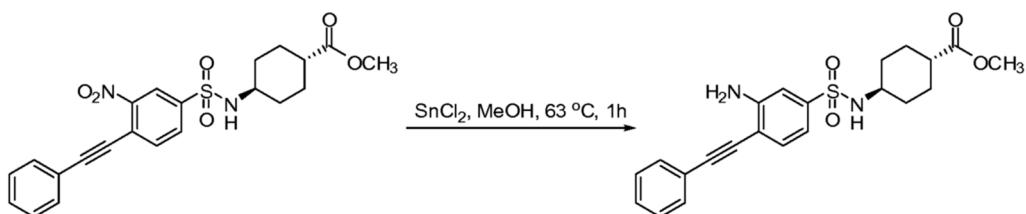
25 Se suspendió (7.75 g, 40 mmol) de HCl de (1*r*,4*r*)-metilo 4-aminociclohexanocarboxilato de etilo en una mezcla de DCM (50 mL) y después se trató con trietilamina (22.31 mL, 160 mmol), seguido de 4-cloro-3-nitrobenceno-1-sulfonilo (11.27 g, 44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con HCl acuoso 1N. (3x100 mL), salmuera (100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y la concentración de la solución orgánica dieron el producto (14.1 g) como un sólido amarillo (MS: (M+H)<sup>+</sup> = 377.3).

Etapa 2. Preparación de 4-(3-nitro-4-(feniletinil)fenilsulfonamido)ciclohexanocarboxilato de (1*r*,4*r*)-metilo



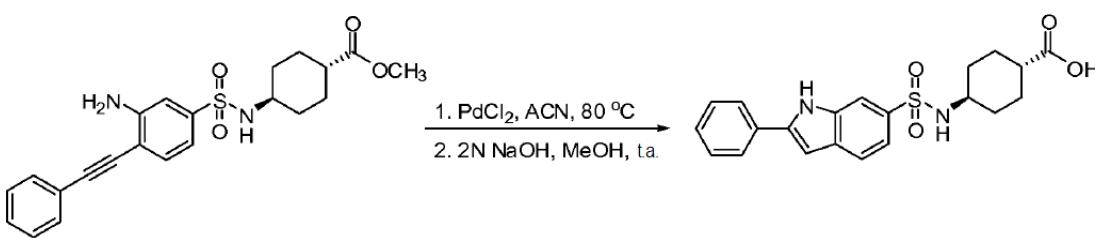
Se cargó un vial de 10 mL con de (1r,4r)-metilo 4-(4-cloro-3-nitrofenilsulfonamido)ciclohexanocarboxilato (200 mg, 0.53 mmol), X-fos (15 mg, 0.031 mmol), PdCl<sub>2</sub>(ACN)<sub>2</sub> (2.7 mg, 0.010 mmol) y carbonato de potasio (220 mg, 1.6 mmol). A continuación se tapó el vial y se purgó con nitrógeno. Se añadió acetonitrilo anhídrico (2 mL) y la mezcla heterogénea resultante se purgó con nitrógeno durante 3 minutos, seguido de la adición de fenilacetileno (0.087 mL, 0.8 mmol) a través de una jeringa. El vial se calentó luego a 80°C durante 2 h. La mezcla se vertió luego en acetato de etilo (20 mL) y se lavó con HCl 1N acuoso (3x20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar 276 mg de producto crudo (MS: (M+H)<sup>+</sup> = 443.3) que se usó directamente en la siguiente etapa.

10 Etapa 3. Preparación de 4-(3-amino-4-(feniletinil)fenilsulfonamido)ciclohexanocarboxilato de (1r,4r)-metilo



El producto del paso anterior (aproximadamente 0.53 mmol) en metanol (5 mL) se trató con cloruro de estaño (II) (1.18 g, 6.2 mmol) y se calentó a 63°C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió a continuación en acetato de etilo (50 mL) y se lavó con HCl acuoso 1 N (50 mL), solución sat. bicarbonato de sodio acuoso (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa acuosa ácida se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (50 mL) para recuperar el producto. Las capas orgánicas combinadas se secaron a continuación sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (columna Biotage 25+M, acetato de etilo al 0-50% en n-heptano) para dar el producto como un sólido marrón (200 mg, MS: (M+H)<sup>+</sup> = 413.14).

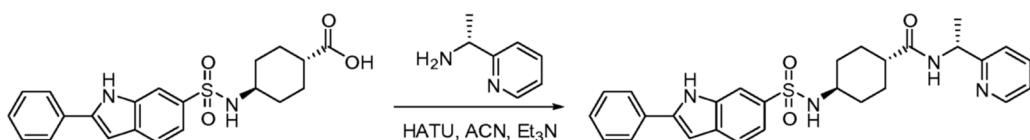
15 Etapa 4. Preparación del ácido (1r,4r)-4-(2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxílico



20 Se purgó cloruro de paladio (II) (17 mg, 0.096 mmol) en acetonitrilo anhídrico (5 mL) en un matraz tapado de 50 mL con nitrógeno durante 3 minutos, y luego se calentó a 80°C para obtener una solución homogénea. Una solución del producto de la etapa anterior (200 mg, 0.48 mmol) en acetonitrilo anhídrico caliente (10 mL, 70-80°C) se añadió gota a gota en el matraz de reacción a través de una jeringa durante aproximadamente 10 minutos. La reacción se continuó durante 30 minutos a 80°C, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (Biotage, columna 25+M, 0-100% de acetato de etilo en n-heptano) para dar el producto (134 mg) como un sólido amarillo.

25 Este producto (134 mg, 0.32 mmol) se recogió en metanol (2 mL) y se trató con NaCl 2N. hidróxido de sodio (1.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se añadió ácido clorhídrico (1 N) para neutralizar la mezcla, y la mezcla se extrajo luego con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto (83 mg, MS: (M+H)<sup>+</sup> = 399.3).

30 Etapa 5. Preparación de (1r,4R)-4-(2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)-N-((R)-1-(piridin-2-il)ethyl)ciclohexanocarboxamida

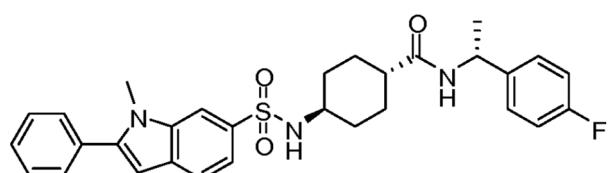


El ácido de la etapa anterior (83 mg, 0.21 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se trató con HATU (119 mg, 0.31 mmol) y trietilamina (87  $\mu$ L, 0.62 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió (R)-1-(piridin-2-il) etanamina (30 mg, 0.24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a continuación bajo vacío y se diluyó con DMSO. El producto se purificó por HPLC (30-60% ACN en agua con hidróxido de amonio 5 mM, columna Xterra C18 30-100 mm, 0-12 min,  $t_r$  - 7.896 min) y a continuación se trató con ácido clorhídrico para proporcionar el producto (53 mg) como su sal de HCl.

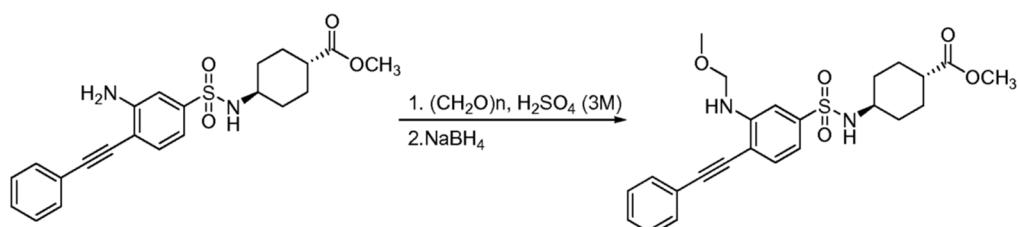
5

**Ejemplo 20**(1*r*,4*R*)-N-((*R*)-1-(4-fluorofenil)ethyl)-4-(1-metil-2-fenil-1*H*-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida

10



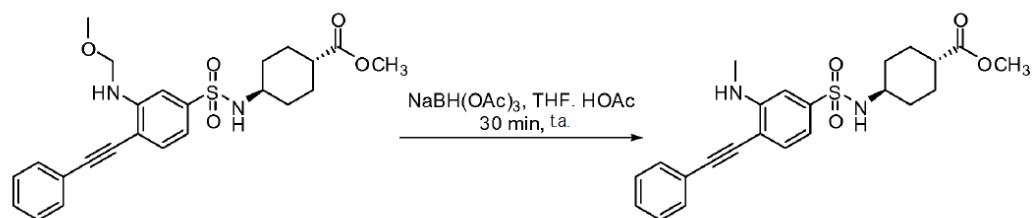
Etapa 1. Preparación de 4-(3-(metoximetilamino)-4-(feniletinil)fenilsulfonamido)ciclohexanocarboxilato de (1*r*,4*r*)-metilo



15

La anilina (413 mg, 1 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 19) en THF (10 mL) se mezcló con paraformaldehído (228 mg, 7.6 mmol) y después con ácido sulfúrico 3.0 M (1 mL, 3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla se diluyó luego con metanol (30 mL) y se trató cuidadosamente con 500 mg de borohidruro de sodio. Después de que se detuvo el burbujeo, se añadió acetato de etilo (100 mL) y la mezcla se lavó con agua (100 mL) y salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto (260 mg) en forma de un aceite amarillo (MS:  $(M+H)^+ = 457.4$ ).

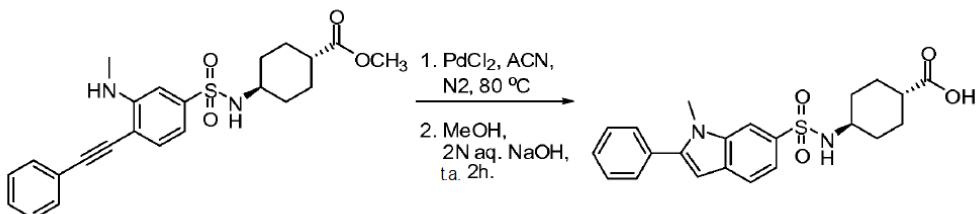
20

Etapa 2. Preparación de 4-(3-(metilamino)-4-(feniletinil)fenilsulfonamido)ciclohexanocarboxilato de (1*r*,4*r*)-metilo

25

El producto de la etapa anterior (0.260 mg, 0.61 mmol) en THF (15 mL) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (519 mg, 2.45 mmol), y después ácido acético (5 mL, 87 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 261 mg de producto (MS:  $(M+H)^+ = 427.4$ ) que se usó como tal en la siguiente etapa.

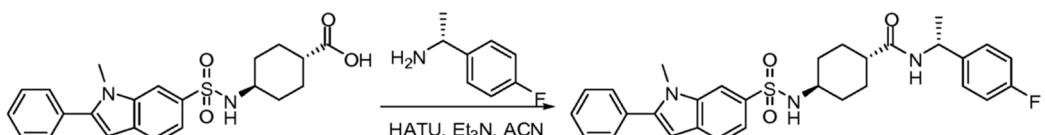
Etapa 3. Preparación del ácido (1*r*,4*r*)-4-(1-metil-2-fenil-1*H*-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxílico



Se purgó con nitrógeno cloruro de paladio (II) (22 mg, 0.122 mmol) en acetonitrilo anhídrico (5 mL) en un vial tapado de 30 mL y luego se calentó a 80°C. Una solución del producto de la etapa anterior (261 mg, 0.612 mmol) en acetonitrilo anhídrico caliente (10 mL, 70-80°C) se añadió al matraz de reacción gota a gota durante 10 min. La reacción se agitó durante 30 min adicionales a 80°C para completar la reacción. Despues, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (ISCO, columna 12 g, 0-100% de acetato de etilo en n-heptano) para dar 76 mg de producto.

El producto antes mencionado (76 mg, 0.18 mmol) se disolvió en metanol (3 mL) y se trató con NaCl 2N. hidróxido de sodio (1.7 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de la adición de 1 N acuoso Ácido clorhídrico para neutralizar la solución. La mezcla se extrajo luego con acetato de etilo (30 mL) y la fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar 60 mg de producto (MS: (M+H)<sup>+</sup> = 413.3 ).

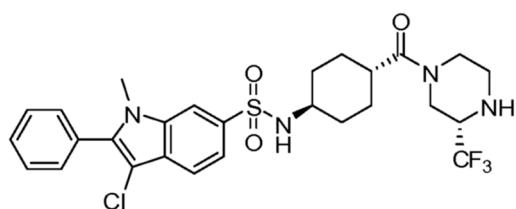
Etapa 4. Preparación de (1r,4R)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido) ciclohexanocarboxamida



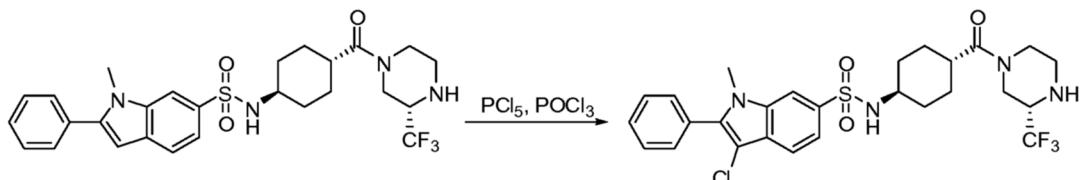
El ácido de la etapa anterior (20 mg, 0.048 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se trató con HATU (36.9 mg, 0.097 mmol) y trietilamina (41 L, 0.291 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió (R)-1-(4-fluorofenil) etanamina (6.75 mg, 0.048 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a continuación bajo vacío y se diluyó con DMSO (1 mL). El producto se purificó por HPLC (40-70% ACN en agua con hidróxido de amonio 0.5 mM, columna Xbridge C8 30x100, 0-12 min) para proporcionar el producto (9 mg).

### Ejemplo 21

3-cloro-1-metil-2-fenil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida



25 Preparación de 3-cloro-1-metil-2-fenil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida



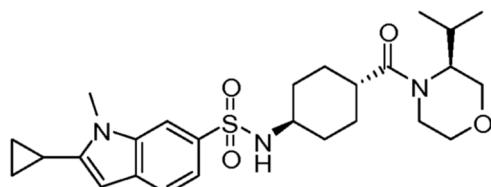
A una mezcla de 1-metil-2-fenil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-

5

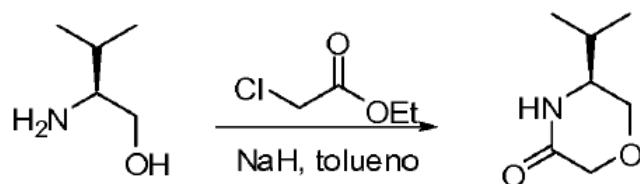
sulfonamida (20 mg, 0.036 mmol) en 0.5 mL de cloruro de fosforilo se añadieron 9.11 mg (0.044 mmol) de pentacloruro de fósforo. La mezcla se agitó durante 30 min y luego se vertió sobre hielo. Despues, la mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La solución orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC usando 35-65% de acetonitrilo en agua con 0.5% de hidróxido de amonio ac. usando una columna Waters Xbridge C8 30x100 para dar 11 mg de producto.

### Ejemplo 22

2-ciclopropil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida



Etapa 1. Preparación de (S)-5-isopropilmorfolin-3-ona

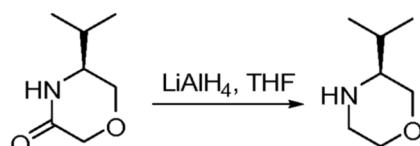


10

A una suspensión agitada con hielo de hidruro de sodio (2.59 g, 64.8 mmol) en tolueno (90 mL) se añadió gota a gota una solución de (S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (3 g, 29.1 mmol) en tolueno (60 mL). La reacción se calentó después a temperatura ambiente y se añadió gota a gota una solución de cloroacetato de etilo (3.56 g, 29.1 mmol) en tolueno (16 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 20 h bajo nitrógeno y después se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar 2.8 g de producto (MS:  $(M+H)^+ = 144.3$ ).

15

Etapa 2. Preparación de (S)-3-isopropilmorfolina

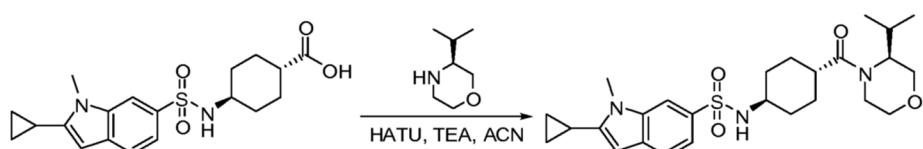


20

El producto de la etapa anterior (2.8 g, 19.56 mmol) en THF (12 mL) se añadió gota a gota durante 20 minutos a una solución de hidruro de litio y aluminio (2 M en THF, 19.5 mL, 39.1 mmol) en THF (30 mL) a 0°C. Despues de la adición, el baño de hielo se retiró y la reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con agua (1.5 mL) y hidróxido de sodio 2 M acuoso (3 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo y la solución orgánica se concentró a vacío para dar el producto (2.13 g) como un aceite (MS:  $(M+H)^+ = 130.3$ ).

25

Etapa 3. Preparación de 2-ciclopropil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida

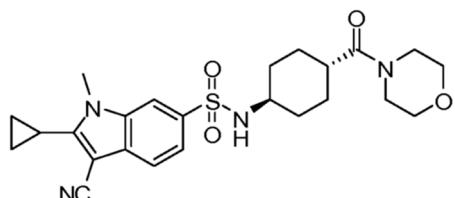


Ácido (1r,4r)-4-(2-ciclopropil-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxílico (48.2 mg, 0.128 mmol, MS:  $(M+H)^+ = 377.1$ , preparado como se describió en el Ejemplo 19, pero utilizando ciclopropilacetileno en lugar de

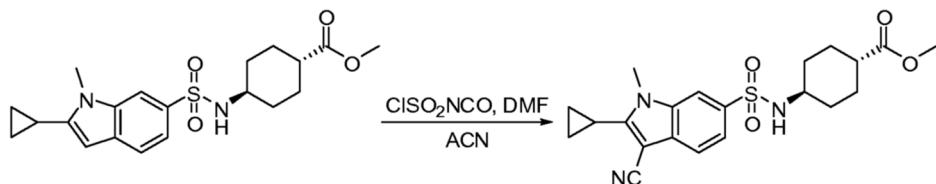
fenilacetileno) se condensó con (S)-3-isopropilmorfolina (21.5 mg, 0.166 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 20. El producto (38 mg) se purificó mediante HPLC en una columna de Phenomenex Hydro 4u 20x100 mm usando acetonitrilo en agua (40-60%) que contiene 0.1% de TFA como eluyente.

**Ejemplo 23**

5 3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-N-(1r,4r)-4-(morfolino-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida

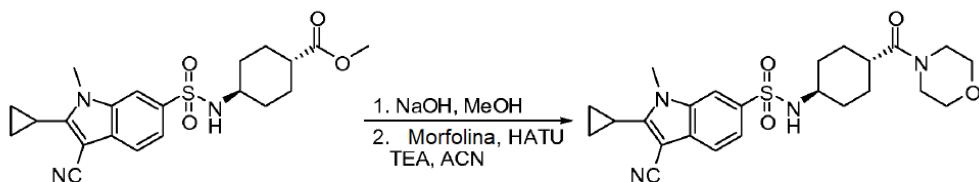


Preparación de 3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-N-((1r,4r)-4-(morfolino-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida



10 Se trató 4-(2-ciclopropil-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxilato de (1r,4r)-metilo (50 mg, 0.128 mmol) (preparado como se describe en el Ejemplo 19 MS:  $(M+H)^+ = 391.0$ ) con clorosulfonilisocianato (19.93 mg, 0.141 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió DMF (18.72 mg, 0.020 mL, 0.256 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min adicionales. La mezcla se inactivó con bicarbonato de sodio saturado acuoso y después se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La solución orgánica se lavó con agua (50 mL), salmuera y luego se secó (sulfato de sodio) y se concentró a vacío para dar el producto que se usó directamente en la siguiente etapa. La reacción se repitió con otros 50 mg de éster de partida para dar un total de 90 mg de producto (MS:  $(M+H)^+ = 416.0$ ).

15

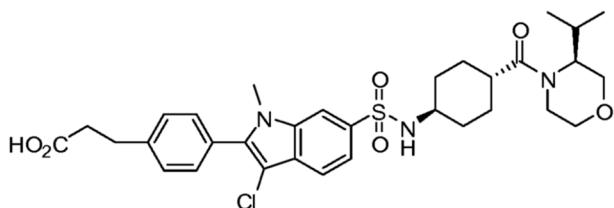


20 Se trató una solución de 4-(3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxilato de (1r,4r)-metilo de la etapa anterior (90 mg, 0.217 mmol) con 2.166 mL de hidróxido de sodio 2N (4.33 mmol) en metanol (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 h. La mezcla se neutralizó a continuación con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró a vacío para dar el ácido.

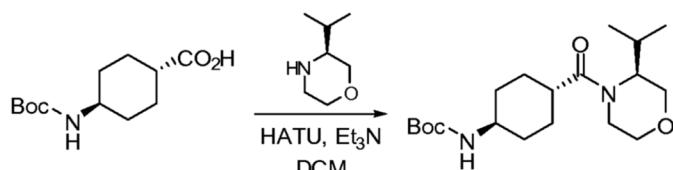
25 El ácido (23 mg, 0.057 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se trató con HATU (26.1 mg, 0.069 mmol) y trietilamina (11.59 mg, 0.016 mL, 0.115 mmol) y se agitó durante 2 min. Después se añadió morfolina (7.49 mg, 7.49  $\mu$ L, 0,086 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DMSO (1 mL) y se purificó usando HPLC (30-55% de acetonitrilo en agua que contenía TFA al 0.1%, columna Sunfire Prep C18 5u 30x100 mm) para dar el producto (12 mg).

**Ejemplo 25**

Ácido 3-(4-(3-cloro-6-(N-(1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico



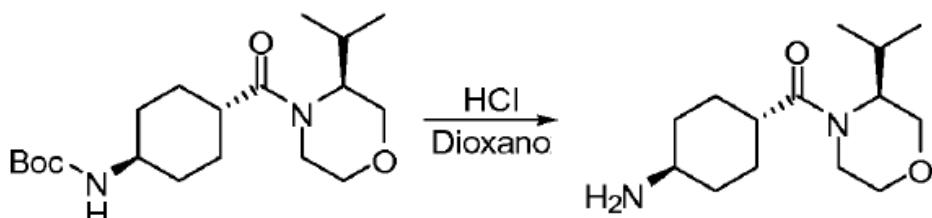
## Etapa 1. Preparación de (1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexilcarbamato de tert-butilo



5 Se añadieron HATU (1.031 g, 2.71 mmol) y trietilamina (0.499 g, 0.687 mL, 4.93 mmol) a ácido (1r,4r)-4-tertbutoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico (0.6 g, 2.466 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente. Se continuó la agitación durante 5 min, seguido por la adición de (S)-3-isopropilmorfolina (0.382 g, 2.96 mmol, preparada como se describe para el Ejemplo 22). La agitación se continuó durante 1 h adicional. La reacción se concentró a continuación bajo vacío y se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 mL) y salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró a vacío para dar el producto (1.07 g, MS:  $(M+H)^+ = 355.2$ ) que se utilizó como tal en el siguiente paso.

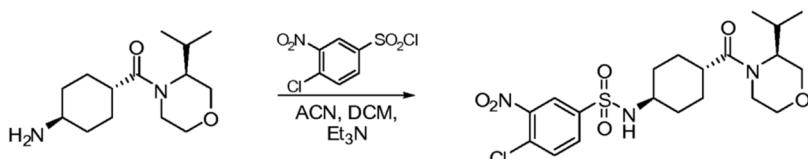
10

## Etapa 2. Preparación de ((1r,4S)-4-aminociclohexil)((S)-3-isopropilmorfolino)metanona



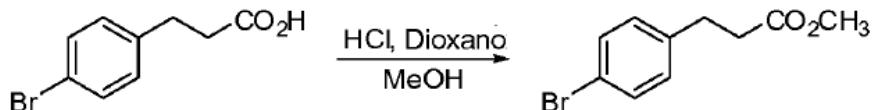
Se agitó una solución del producto de la etapa anterior en HCl 4M en 1,4-dioxano a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío y se utilizó el producto obtenido (MS:  $(M+H)^+ = 255.2$ ) como en la siguiente etapa.

15 Etapa 3. Preparación de 4-cloro-N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-3-nitrobencenosulfonamida



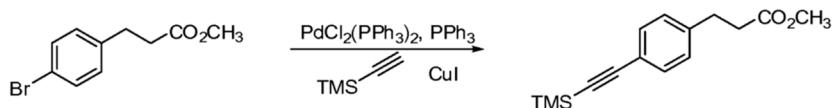
20 Se añadieron secuencialmente trietilamina (990 mg, 1.375 mL, 9.96 mmol) y cloruro de 4-cloro-3-nitrobenceno-1-sulfonilo (695 mg, 2.71 mmol) a una solución del producto de la etapa anterior en una mezcla de acetonitrilo (3 mL) y DCM (6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con HCl 1N (3 x 50 mL), bicarbonato de sodio saturado acuoso (50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró a vacío para proporcionar el producto crudo. El producto se purificó por cromatografía instantánea (ISCO 40 g de columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-heptano 0-100% como el eluyente para dar 400 mg de producto (MS:  $(M+H)^+ = 474.1$ ).

25 Etapa 4. Preparación de 3-(4-bromofenil)propanoato de metilo



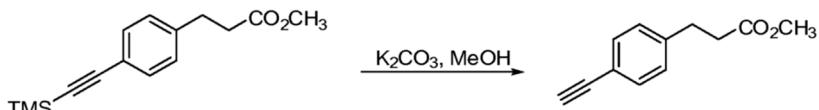
5 Se añadió HCl en dioxano (4 M, 61.1 mL) a una solución de ácido 3-(4-bromofenil)propanoico en metanol (60 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó 18 h y después se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-n-heptano al 0-50% para proporcionar 5.1 g de producto como un aceite incoloro.

Etapa 5. Preparación de 3-((4-((trimetilsilil)etinil)fenil)propanoato de metilo



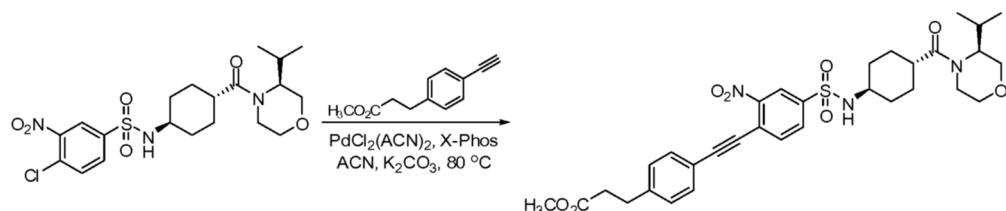
10 El éster de la etapa anterior (5.1 g, 20.98 mmol), yoduro de cobre (I) (0.08 g, 0.42 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0.295 g, 0.42 mmol) y trifenilfosfina (0.275 g, 1.049 mmol) se mezclaron en 25 mL de piperidina y se purgó con nitrógeno. Se añadió entonces etiniltrimetilsilano (3.09 g, 31.5 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 1 h bajo nitrógeno. La mezcla se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-n-heptano 0-35% para dar 4.2 g de producto como un aceite pardo (MS: (M+H)<sup>+</sup> = 261.2).

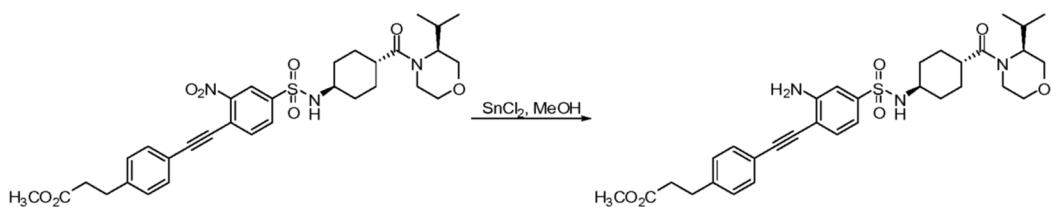
15 Etapa 6. Preparación de 3-(4-ethinylphenyl)propanoato de metilo



20 Se añadió carbonato de potasio (2.229 g, 16.13 mmol) a una solución del producto de la etapa anterior (4.2 g, 16.13 mmol) en metanol (30 mL). La mezcla se concentró a vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con HCl 1N (100 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó (sulfato de sodio) y se concentró. El residuo se purificó después por cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-n-heptano 0-35% como eluyente para proporcionar 2.6 g de producto.

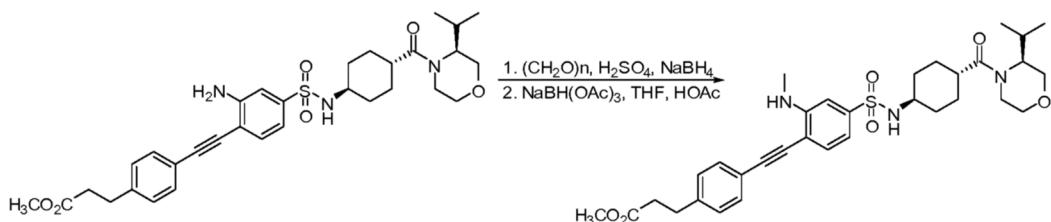
Etapa 7. Preparación de 3-((4-((4-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-2-nitrofenil)etinilo)fenil)propanoato de metilo





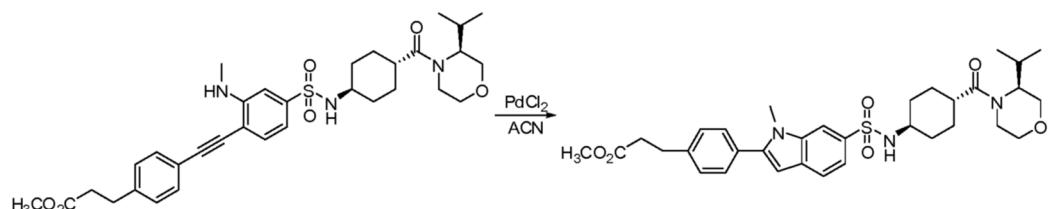
El grupo nitro del producto de la etapa anterior se redujo con cloruro de estaño (II) en metanol como se describe en la Etapa 2 del Ejemplo 18. Se utilizó el producto (MS:  $(M+H)^+ = 596.4$ ) como en el siguiente paso.

5 Etapa 9. Preparación de 3-(4-((4-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-2-(metilamino)fenil)etinil)fenil)propanoato de metilo



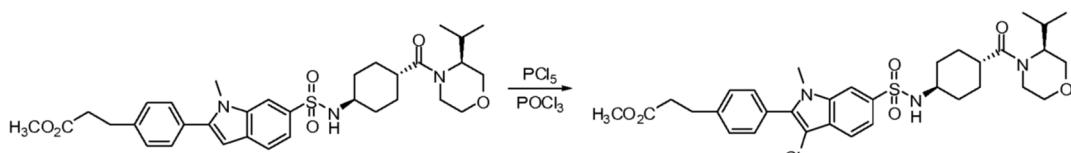
El derivado N-metilo de la anilina de la etapa anterior se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20 para proporcionar 400 mg (0.656 mmol) de producto crudo (MS:  $(M+H)^+ = 610.4$ ) que se usó como en el siguiente paso.

10 Etapa 10. Preparación de 3-(4-(6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoato de metilo



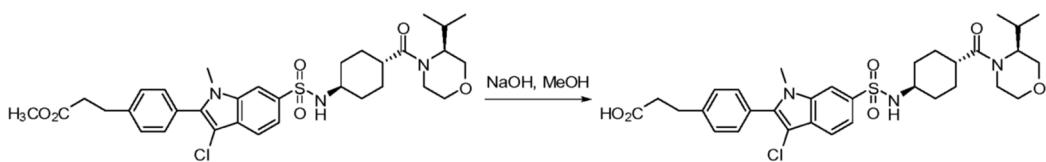
La ciclación del aminoacetileno en el indol se llevó a cabo como se describe en el Ejemplo 20. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-n-heptano 0-100% como eluyente para proporcionar 170 mg del producto deseado (MS:  $(M+H)^+ = 610.2$ ).

15 Etapa 11. Preparación de 3-(4-(3-cloro-6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoato de metilo



20 Se añadió pentacloruro de fósforo (44.4 mg, 0.213 mmol) a una solución del producto de la etapa anterior (100 mg, 0.164 mmol) en cloruro de fosforilo (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos, después se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera y se concentró a vacío para proporcionar el producto (MS:  $(M+H)^+ = 644.3$ ) que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 12. Preparación de 3-(4-(3-cloro-6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoico

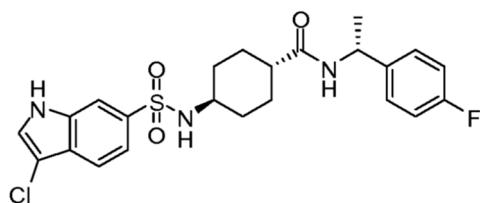


Se añadió hidróxido de sodio (2.05 mL, 4.1 mmol de solución acuosa 2M) al éster del paso anterior en metanol (2.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se neutralizó con HCl acuoso 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó (sulfato de sodio) y se concentró a vacío para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC usando un gradiente de acetonitrilo/agua al 40-70% que contenía 0.1% de TFA para dar 51 mg del producto deseado.

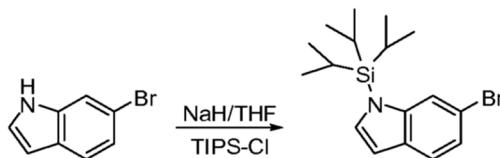
5

**Ejemplo 26**

(1*r*,4*R*)-4-(3-cloro-1*H*-indol-6-sulfonamido)-N-((*R*)-1-(4-fluorofenil)ethyl)ciclohexanocarboxamida



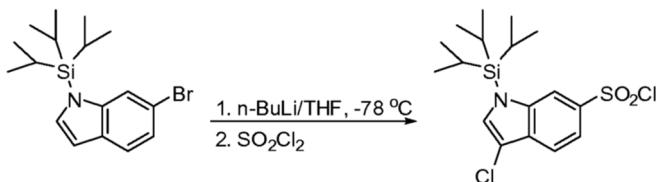
10 Etapa 1. Preparación de 6-bromo-1-(triisopropilsilil)-1*H*-indol



15 A una solución de 6-bromo-1*H*-indol (2 g, 10.2 mmol) en THF (20 mL) a 0°C se añadieron 0.46 g de hidruro de sodio (12 mmol) en 3 porciones. La mezcla se agitó durante 30 minutos seguida por la adición de clorotriisopropilsilano (2 g, 10.4 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante la noche. La mezcla se vertió a continuación en bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró a vacío para proporcionar el producto crudo en forma de un aceite naranja que se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla 4:1 de acetato de etilo/heptano. El producto purificado (2.8 g) era un aceite de color naranja claro.

15

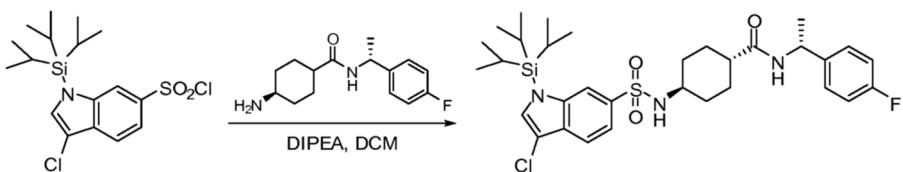
Etapa 2. Preparación de cloruro de 3-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-indol-6-sulfonilo



20

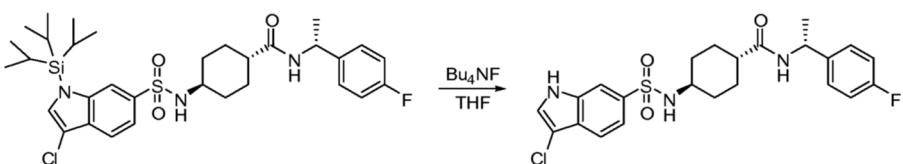
25 Se añadió gota a gota n-butillitio (2.7 mL de una solución 2.7 M en heptano) a una solución del bromo indol de la etapa anterior (2.3 g, 6.53 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó 1 h y después se vertió en 1.3 mL de cloruro de sulfurilo en ciclohexano (45 mL) a 0°C. La reacción se dejó entonces calentar a temperatura ambiente con agitación durante una noche. Se añadió entonces agua (30 mL) seguida de agitación durante 30 min. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo en forma de un aceite de color naranja profundo. La purificación por cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 9/1 como eluyente proporcionó 1.3 g de producto.

Etapa 3. Preparación de (1*r*,4*R*)-4-(3-cloro-1-(triisopropilsilil)-1*H*-indol-6-sulfonamido)-N-((*R*)-1-(4-fluorofenil)ethyl)ciclohexanocarboxamida



Una mezcla del cloruro de sulfonilo de la etapa anterior (0.1 g, 0.246 mmol) y 4-amino-N-((R)-1-(4-fluorofenil)ethyl) ciclohexanocarboxamida (75 mg, 0.25 mmol, se preparó como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando (R)-1-(4-fluorofenil)etanamina en lugar del análogo desfluoro) y diisopropiletilamina (0.1 mL) en DMF se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a continuación bajo vacío, y 1 N acuoso se añadió ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró a vacío para proporcionar 0.15 g de producto crudo que se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un heptano-etyl acetato como eluyente para producir 52 mg de producto.

10 Etapa 4. Preparación de (1*r*,4*R*)-4-(3-cloro-1*H*-indol-6-sulfonamido)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)ethyl)ciclohexanocarboxamida

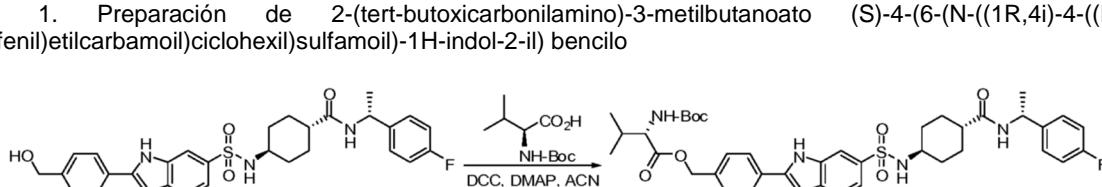


15 El producto del paso anterior (32 mg, 0.0584 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (0.1 mL de una solución 1 M en THF) se agitaron en 2 mL de THF a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió después en bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío para dar el producto crudo. El producto se trituró con éter y se filtró para proporcionar 13 mg de producto como un polvo beige.

### Ejemplo 27

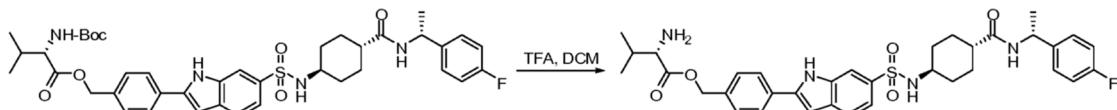
2-amino-3-metilbutanoato de (S)-4-(6-(N((1*R*,4*r*)-4-((R)-1-(4-fluorofenil)ethylcarbamoyl)ciclohexil)sulfamoil)-1*H*-indol-2-il)bencilo

20 Etapa 1. Preparación de 2-(tert-butoxycarbonilamino)-3-metilbutanoato (S)-4-(6-(N((1*R*,4*i*)-4-((R)-1-(4-fluorofenil)ethylcarbamoyl)ciclohexil)sulfamoil)-1*H*-indol-2-il) bencilo



25 Se trató Boc-valina (89 mg, 0.41 mmol) en acetonitrilo (10 mL) con DCC (113 mg, 0.55 mmol) seguido por la adición de (1*r*,4*R*)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)ethyl)-4-(2-(4-(hidroximetil)fenil)-1*H*-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida (150 mg, 0.27 mmol) (MS: (M+H)<sup>+</sup> = 550.2) preparada como se describe para el Ejemplo 18, pero usando (4-etenilfenil)metanol en lugar de fenilacetileno) en acetonitrilo (5 mL) seguido de adición de DMAP (3 mg, 0.025 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se añadieron acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). Las capas se separaron y la fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró a vacío para dar el producto crudo en forma de un sólido amarillo (MS: (M+H)<sup>+</sup> = 749.3).

30 Etapa 2. Preparación de 2-amino-3-metilbutanoato (S)-4-(6-(N((1*R*,4*r*)-4-((R)-1-(4-fluorofenil)ethylcarbamoyl)ciclohexil)sulfamoil)-1*H*-indol-2-il)bencilo

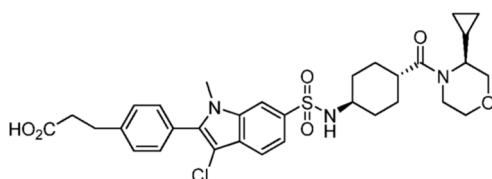


El producto crudo de la etapa anterior se agitó en una solución de DCM (5 mL) y TFA (5 mL) a temperatura ambiente durante 0.5 h y luego se concentró a vacío. Se añadió DMSO y el producto se purificó por HPLC usando una columna Waters Xbridge C8 con un sistema disolvente acetonitrilo/agua al 40-60% en el que el agua contenía hidróxido amónico 5 mM. Se obtuvieron aproximadamente 70 mg de producto.

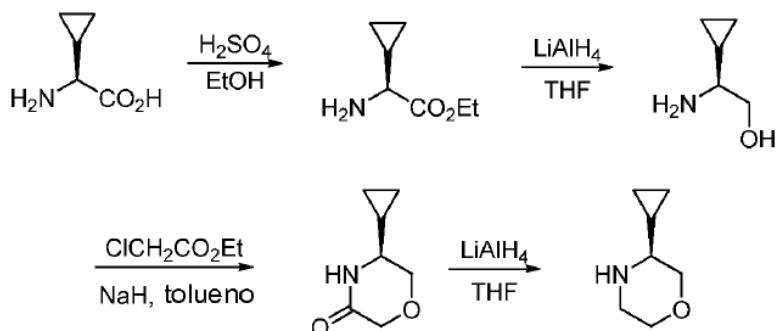
5

### Ejemplo 28

Ácido 3-(4-(3-cloro-6-(N-(1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico



10 Etapa 1. Preparación de (S)-3-ciclopropilmorfolina



15 Se añadió ácido sulfúrico (conc., 1.704 g, 0.926 mL, 17.37 mmol) a una solución de ácido (S)-2-amino-2-ciclopropilacético (1 g, 8.69 mmol) en etanol (12 mL) y se calentó a reflujo durante 5 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío para eliminar el disolvente y se añadió agua (10 mL). El pH de la mezcla se ajustó a 10 utilizando hidróxido de sodio acuoso 2M y después se extrajo con DCM (3X15 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar (S)-2-amino-2-ciclopropilacetato de etilo (862 mg) que se usó como tal.

15

20 Se añadió (S)-etil-2-amino-2-ciclopropilacetato (644 mg, 4.5 mmol) en THF (7.5 mL) gota a gota a 6.75 mL de una solución 2M de hidruro de litio y aluminio en THF a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 10 minutos a 0°C y después se dejó calentar a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 h adicional. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió agua (0.6 mL) lentamente, seguido de 1.2 mL de hidróxido de sodio 2 M acuoso y 1.2 mL adicionales de agua. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió Celite y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. El sólido se lavó dos veces con THF caliente. El filtrado se secó con sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar (S)-2-amino-2-ciclopropiletanol (420 mg) en forma de un aceite amarillo claro.

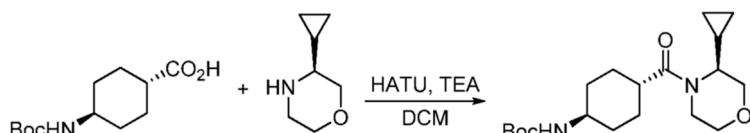
25

30 A una suspensión fría y agitada de hidruro de sodio (600 mg, 14.99 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió gota a gota una solución de (S)-2-amino-2-ciclopropiletanol (680 mg, 6.72 mmol) en tolueno (12 mL). La mezcla de reacción se dejó entonces calentar a temperatura ambiente y se añadió gota a gota una solución de cloroacetato de etilo (824 mg, 6.72 mmol) en tolueno (4 mL). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó después con la adición de 10 mL de ácido clorhídrico acuoso 1N y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con THF, se secó con sulfato de magnesio, se concentró a vacío y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, purgando con THF adicional. El filtrado resultante se concentró a vacío y el residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea (ISCO, 12 g de columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 0-100% en gradiente de n-heptano como eluyente, obteniéndose 208 mg de (S)-5-ciclopropilmorfolin-3-ona en forma de un sólido blanco

(MS:  $(M+H)^+ = 142.2$ ).

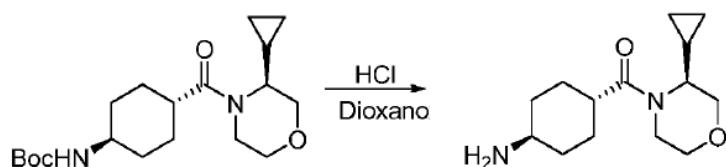
Se añadió gota a gota una solución de (S)-5-ciclopropilmorfolin-3-ona (208 mg, 1.473 mmol) en THF (5 mL) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (112 mg, 2.95 mmol) en THF (6 mL) a 0°C. Una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió y se añadió lentamente agua (0.3 mL), seguido de hidróxido de sodio acuoso 1 N (0.6 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró, lavando el sólido con THF caliente y DCM. El filtrado se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar (S)-3-ciclopropilmorfolina (110 mg) en forma de un aceite amarillo (MS:  $(M+H)^+ = 128.3$ ).

Etapa 2. Preparación de (1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexilcarbamato de tert-butilo



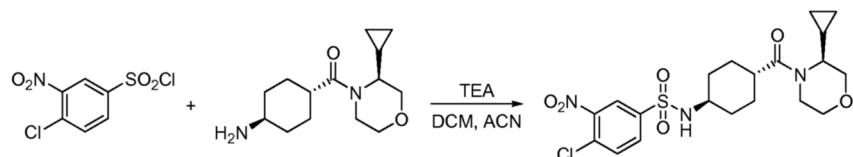
15 Se trató ácido (1r,4r)-4-(tert-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico (0.6 g, 2.466 mmol) en DCM (10 mL) con HATU (0.345 g, 2.71 mmol) y TEA (0.499 g, 0.687 mL, 4.93 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, seguido por la adición de (S)-3-ciclopropilmorfolina (0.345 g, 2.71 mmol). La agitación se continuó durante 2 h, y la mezcla se concentró entonces bajo vacío. El residuo se diluyó con 50 mL de acetato de etilo y 50 mL de agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua (3x50 mL) y salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para dar producto (870 mg) como un sólido (MS:  $(M+H)^+ = 353.3$ ).

Etapa 3. Preparación de sal de clorhidrato de ((1r,4S)-4-aminociclohexil)((S)-3-ciclopropilmorfolino)metanona



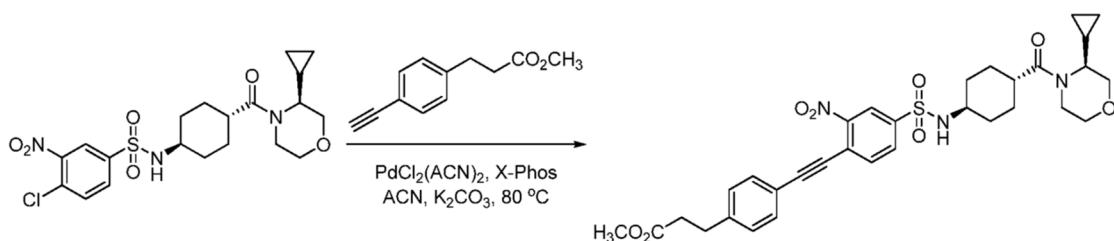
20 El producto de la reacción anterior (870 mg, 2.468 mmol) se agitó en HCl 4M en dioxano (12.3 mL, 49.2 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla se concentró en vacío hasta dar el producto como un sólido que se usó en la siguiente etapa como tal.

Etapa 4. Preparación de 4-cloro-N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-3-nitrobencenosulfonamida



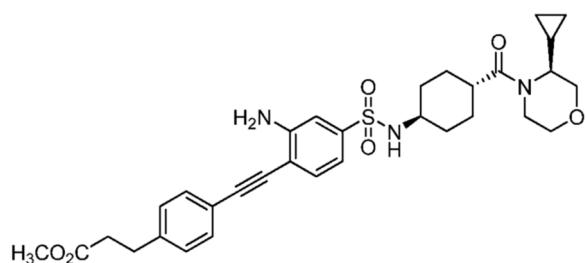
25 Se llevó a cabo la condensación de la amina (713 mg, 2.468 mmol) y el cloruro de sulfonilo (695 mg, 2.71 mmol) como se describe para el Ejemplo 2, excepto que se usó una mezcla de DCM (3 mL) y ACN (3 mL) como disolvente. El producto se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (ISCO, columna de 40 g, 0-100% de acetato de etilo en n-heptano) para proporcionar 740 mg de la sulfonamida (MS:  $(M+H)^+ = 472.0$ ).

30 Etapa 5. Preparación de 3-(4-((4-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoyl)-2-nitrofenil)etinilo)fenil)propanoato de metilo



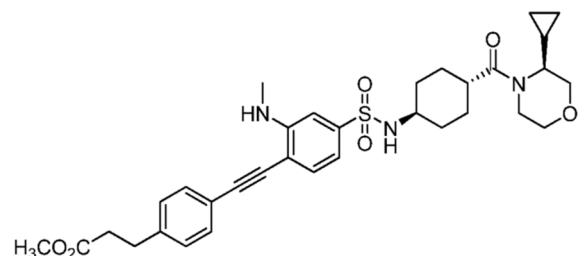
Se acoplaron la clorosulfonamida de la etapa anterior (740 mg, 1.568 mmol) y 3-(4-ethinilfenil)propanoato de metilo (354 mg, 1.882 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 25) como se describe para el Ejemplo 25 para proporcionar el compuesto del título MS:  $(M+H)^+ = 624.3$  que se usó como tal en la siguiente etapa.

- 5 Etapa 6. Preparación de 3-(4-((2-amino-4-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)etinil)fenil)propanoato de metilo



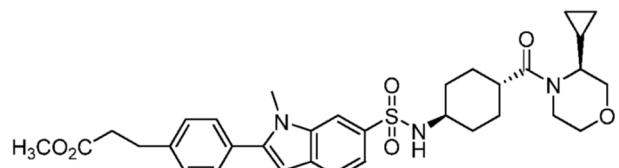
- 10 El compuesto nitro de la etapa anterior (0.978 mg, 1.568 mmol) se redujo al derivado de anilina usando cloruro de estaño (II) como se describe en el Ejemplo 18 para dar el producto (MS:  $(M+H)^+ = 594.2$ ) que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 7. Preparación de 3-(4-((4-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-2-(metilamino)fenil)etinil)fenil)propanoato de metilo



- 15 El derivado de anilina de la etapa anterior se metiló siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 20. El producto se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (ISCO, columna de 40 g, 0-100% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente) para proporcionar 425 mg del producto en forma de un sólido amarillo (MS:  $(M+H)^+ = 608.3$ ).

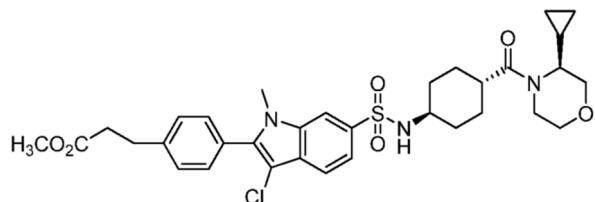
Etapa 8. Preparación de 3-(4-(6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol 2-il)fenil)propanoato de metilo



- 20 Se ciclizó el producto de la etapa anterior (425 mg, 0.699 mmol) al derivado indol siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 20. El producto crudo se recogió en 10 mL de ACN, de los cuales se usaron 6 mL para purificación por HPLC utilizando una columna Sunfire Prep C18 de 30x100 mm con 40-65% de ACN en agua que contiene 0.1% de TFA para ambos disolventes. El tiempo de retención fue 9.509 min., y se obtuvieron 90 mg (MS:  $(M+H)^+ = 608.3$ ).

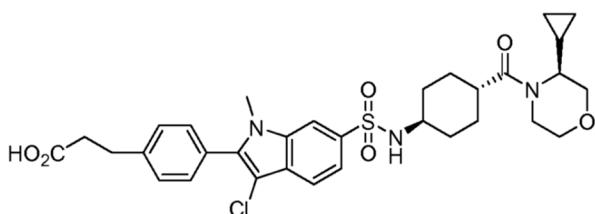
Etapa 9. Preparación de 3-(4-(3-cloro-6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)metil-

## 1H-indol-2-il)fenil)propanoato de metilo



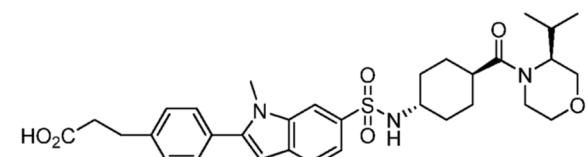
El indol de la Etapa 8 (80 mg, 0.132 mmol) se cloró usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 21 para dar el derivado 3-cloro deseado (MS:  $(M+H)^+ = 642.4$ ) que se usó directamente tal como en el siguiente paso.

- 5 Etapa 10: Preparación de ácido 3-(4-(3-cloro-6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-cyclopropylmorpholino-4-carbonil)cyclohexyl)sulfamoyl)-1-1H-indol-2-il)fenil)propanoico

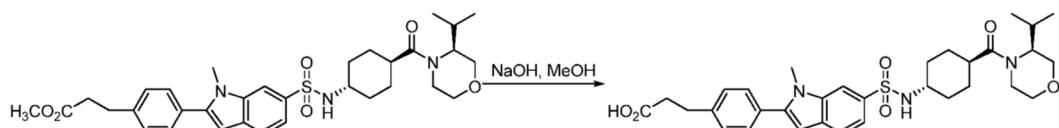


- 10 Se hidrolizó el éster de la etapa anterior (80 mg, 0.121 mmol) como se describe para el Ejemplo 25. El producto se purificó por HPLC (40-60% de ACN en agua que contenía 0.1% de TFA para ambos disolventes, Sunfire Prep C18 30x100 mm,  $t_R = 8.253$  min, 76 mg obtenidos). El ácido purificado se convirtió en una sal de potasio usando bicarbonato de potasio (1.0 equivalentes) en una mezcla de agua y ACN seguido por liofilización para dar 80 mg de la sal de potasio.

## Ejemplo 29



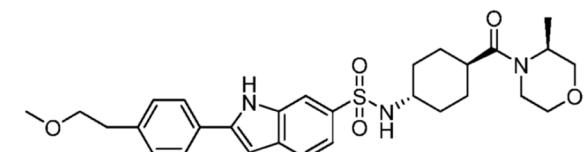
- 15 Ácido 3-(4-(6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropylmorpholino-4-carbonil)cyclohexyl)sulfamoyl)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico



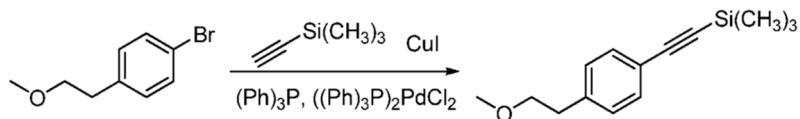
- 20 El compuesto del título se preparó y purificó por hidrólisis del producto de la Etapa 10 del Ejemplo 25 de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 12 del Ejemplo 25 para proporcionar 40 mg del producto ácido. Este producto se convirtió en su sal de potasio por tratamiento con 1.0 equivalentes (6.7 mg) de bicarbonato de potasio en una mezcla de acetonitrilo y agua. La liofilización proporcionó 42 mg del producto como su sal de potasio.

## Ejemplo 30

## 2-(4-(2-metoxietil)fenil)-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorpholino-4-carbonil)cyclohexyl)-1H-indol-6-sulfonamida

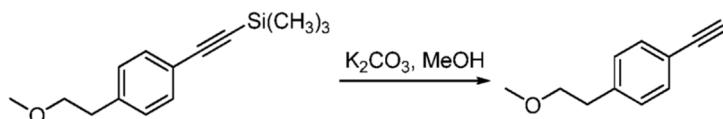


## Etapa 1. Preparación de ((4-(2-metoxietil)fenil)etinil)trimetilsilano



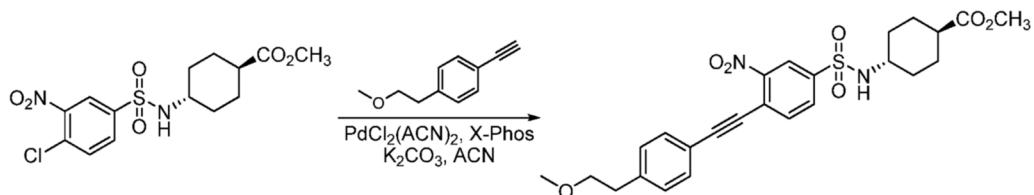
Se añadió etiniltrimetilsilano (3.42 g, 34.9 mmol) mediante una jeringa a una mezcla de 1-bromo-4-(2-metoxietil)benceno (5 g, 23.25 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0.326 g, 0.465 mmol), trifenilfosfina (0.305 g, 1.162 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.089 g, 0.465 mmol) en piperidina (25 mL). La mezcla se calentó a 100°C durante 1 h bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (70 mL), se filtró y se concentró para dar el producto crudo que se purificó después por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (columna ISCO 120 g, 0-20% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente). Se obtuvo el producto (4.36 g) en forma de un aceite color marrón (MS: (M+H)<sup>+</sup> = 233.3).

## 10 Etapa 2. Preparación de 1-etinil-4-(2-metoxietil)benceno



El producto de la etapa anterior (4.36 g, 18.76 mmol) y carbonato de potasio (2.59 g, 18.76 mmol) se agitó en metanol (30 mL) a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con 100 mL de HCl 1.0 N. La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL), y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron a vacío para proporcionar el producto crudo. El producto se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (columna ISCO de 120 g, con 0-50% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente) para dar 2.34 g de producto en forma de un aceite pardo.

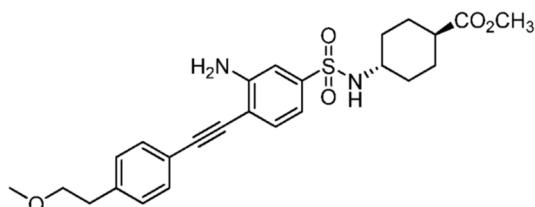
## 15 20 Etapa 3. Preparación de 4-(4-((4-(2-metoxietil)fenil)etinil)-3-nitrofenilsulfonamido)ciclohexanocarboxilato de (1r,4r)-metilo



El producto de la etapa anterior (0.385 g, 2.4 mmol) se condensó con 4-(4-cloro-3-nitrofenilsulfonamido)ciclohexanocarboxilato de (1r,4r)-metilo (0.754 g, 2 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 19) siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 19.

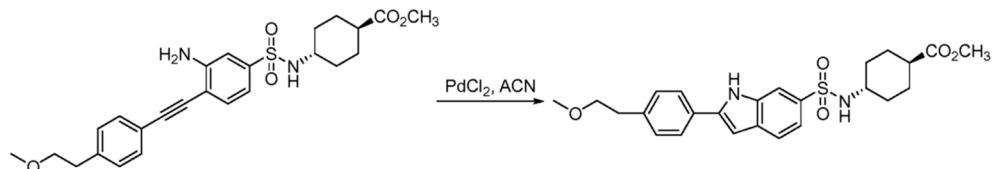
25 El producto crudo (MS: (M+H)<sup>+</sup> = 501.3) se aisló tal como se describe y se usó como tal en la siguiente etapa.

## Etapa 4. Preparación de 4-(3-amino-4-((4-(2-metoxietil)fenil)etinil)fenilsulfonamido)ciclohexanocarboxilato de (1r,4r)-metilo



30 El compuesto nitro de la etapa anterior (1 g, 2 mmol) se redujo al correspondiente derivado de anilina con cloruro de estaño (II) (3.79 g, 20 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 18. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (columna ISCO de 40 g, con 0-100% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente) para dar 1.01 g del compuesto del título (MS: (M+H)<sup>+</sup> = 471.3).

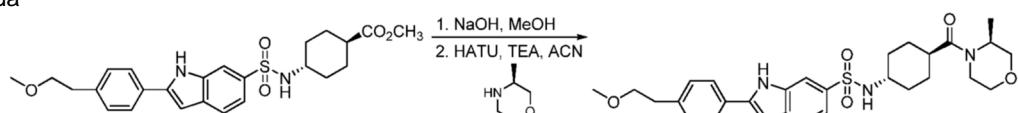
## Etapa 5. Preparación de 4-(2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxilato de (1r,4r)-metilo



Se ciclizó el producto de la etapa anterior (1.01 g, 2.146 mmol) al derivado indol siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 18. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (columna ISCO 40 g, usando 0-100% de acetato de etilo en n-heptano como eluyente) para dar 560 mg del compuesto del título (MS:  $(M+H)^+ = 471.1$ ).

5

## Etapa 6 Preparación de 2-(4-(2-metoxietil)fenil)-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6 sulfonamida

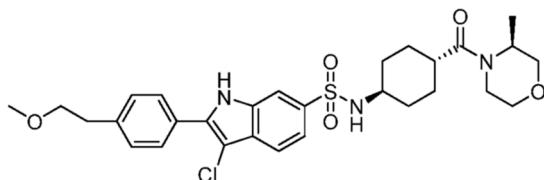


10 éster de la etapa anterior (280 mg, 0.595 mmol) se hidrolizó en metanol (6 mL) con 5.95 mL de hidróxido de sodio 2M acuoso como se describe para el Ejemplo 19 para dar 230 mg del ácido correspondiente. Se condensó el ácido resultante (60 mg, 0.131 mmol) con (S)-3-metilmorfolina (15.95 mg, 0.158 mmol) como se describe para el Ejemplo 19. El producto crudo se purificó por HPLC usando una columna Sunfire Prep C18 5u 30x100 mm con 35-65% de acetonitrilo que contiene 0.1% de TFA para proporcionar 43 mg del compuesto del título después de la liofilización.

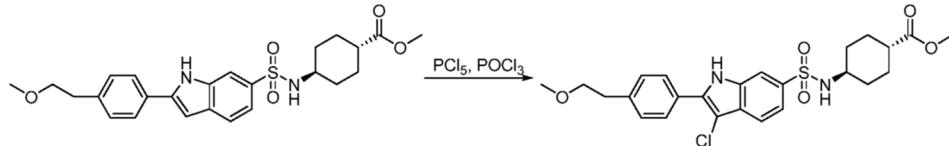
15

**Ejemplo 31**

## 3-cloro-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-N-(1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida

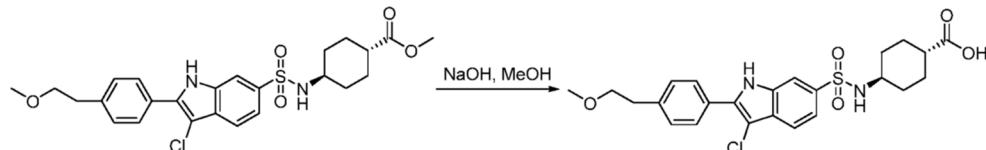


20 Etapa 1. Preparación de 4-(3-cloro-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxilato de (1r,4r) metilo



25 Se añadió pentacloruro de fósforo (0.526 g, 2.52 mmol) a una solución de 4-(2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxilato de (1r,4r)metilo (1.08 g, 2.295 mmol; preparado como se describe en la Etapa 5 del Ejemplo 30) en cloruro de fosforilo (10 mL) a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadieron 278 mg adicionales de pentacloruro de fósforo y se continuó la agitación durante 15 min adicionales. Después la mezcla se vertió sobre hielo y después se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La solución orgánica se lavó con agua (2x50 mL) y salmuera (50 mL), se secó (sulfato de sodio) y se concentró para proporcionar 810 mg del compuesto del título (MS:  $(M+H)^+ = 505.1$ ).

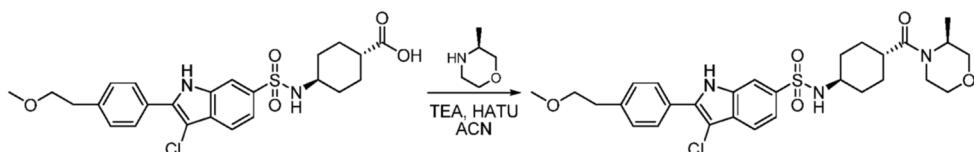
30 Etapa 2. Preparación de ácido (1r,4r)-4-(3-cloro-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxílico



5

Se trató una solución del producto de la etapa anterior (810 mg, 1.604 mmol) en metanol (20 mL) con hidróxido de sodio acuoso 2 M (16.04 mL, 32.1 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó (sulfato de sodio) y se concentró para proporcionar el producto (810 mg (MS: (M+H)<sup>+</sup> = 491.0) que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 4. Preparación de 3-cloro-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida



10

Se agitó una disolución del producto de la etapa anterior (450 mg, 0.916 mmol), TEA (185 mg, 0.255 mL, 1.833 mmol) y HATU (383 mg, 1.008 mmol) en acetonitrilo (4 mL), se agitó durante 2 min a temperatura ambiente, seguido por la adición de (S)-3-metilmorfolina (93 mg, 0.916 mmol). La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguida de dilución con DMSO (1 mL). La mezcla resultante se purificó por HPLC usando una columna Sunfire Prep C18 5u 30x100 mm con 40-70% de acetonitrilo que contenía TFA al 0.1% como eluyente para proporcionar el producto (145 mg) después de la liofilización;  $t_R$  = 8.013 min.

15

Formulaciones:

Preparación de microemulsión:

Se añadieron 50 gramos de Cremophor RH 40 a 30 gramos de Propilenglicol y 20 gramos de Labrafil M2125 CS. La mezcla se agitó a 50°C hasta que se obtuvo una solución completamente homogénea, ligeramente amarillenta, transparente, sin separación de fases.

20

Solución oral de dosificación:

Se añadieron 16.75 mg del Ejemplo 31 a 3.35 mL de Microemulsión preparada anteriormente. La mezcla se sometió a sonicación/agitó a temperatura ambiente hasta que el Ejemplo 31 se disolvió completamente y la solución fue homogénea. La concentración final del Ejemplo 31 fue de 5.0 mg/mL. Antes de la dosificación, la solución se diluyó 1:10 con agua y se dejó agitar hasta que se alcanzó una solución homogénea clara.

25

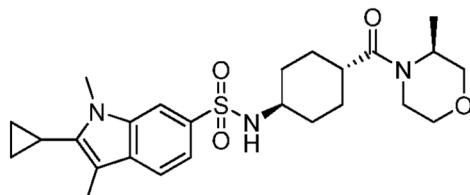
IV Solución Dosificadora:

Se añadieron 7.00 mg del Ejemplo 31 a 0.7 mL de N-metilpirrolidona (NMP) y 6.3 mL de PEG 300. La mezcla se agitó/sometió a sonicación a temperatura ambiente hasta disolución completa del Ejemplo 31 para dar una solución homogénea. La solución fue dosificada pura por I.V. con una concentración final de 1.0 mg/mL.

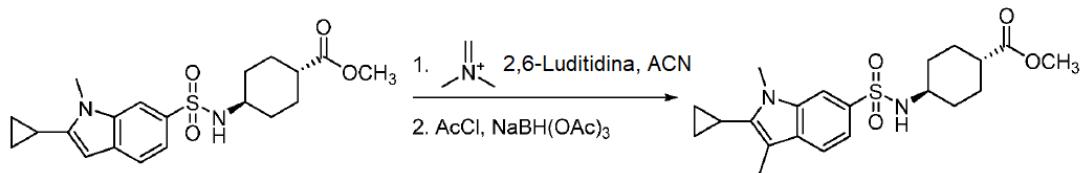
30

**Ejemplo 32**

2-ciclopropil-1,3-dimetil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida



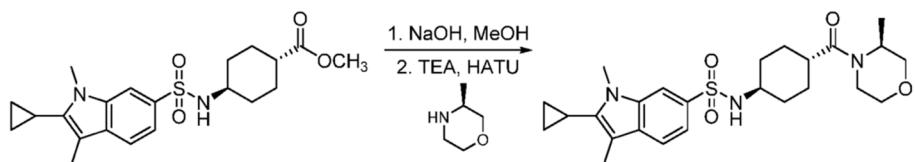
Etapa 1. Preparación de 4-(2-ciclopropil-1,3-dimetil-1H-indol-6-sulfonamido) ciclohexanocarboxilato de (1r,4r)-metilo



Una mezcla de clorhidrato de 4-(2-ciclopropil-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxilato de (1r,4r)-metilo (30 mg, 0.077 mmol) y cloruro de N-metil-N-metilenmetanamonio (14.37 mg, 0.154 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente seguido por la adición de 2.6-lutidina (8.23 mg, 8.95 L, 0,077 mmol).

Después, la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió THF (1 mL) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (100 mg, 0.472 mmol). A continuación se añadió gota a gota cloruro de acetilo (221 mg, 200 L, 2.81 mmol) y se continuó la agitación durante 10 min adicionales. La mezcla se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1.0 N. (2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró para proporcionar el producto crudo (MS: (M+H)<sup>+</sup> = 405.1) que se usó como tal para la siguiente etapa.

Etapa 2. Preparación de 2-ciclopropil-1,3-dimetil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida



El producto de la etapa anterior (31 mg, 0.077 mmol) se recogió en metanol (1 mL) a lo que se añadió hidróxido de sodio 2M acuoso (0.958 mL, 1.016 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se neutralizó con la adición de 1.0 N acuoso ácido clorhídrico. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró para dar el ácido crudo.

El producto de hidrólisis crudo se recogió en acetonitrilo (1 mL) y se añadieron trietilamina y HATU. Esta mezcla se agitó durante 2 minutos, seguida por la adición de (S)-3-metilmorfolina (9.01 mg, 0.089 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, se diluyó con DMSO y se purificó mediante HPLC usando una columna Sunfire Prep C18 5u 30x100 mm, con 40-70% de acetonitrilo en agua que contenía 0.1% de TFA como eluyente. Despues de la liofilización, se aislaron 10 mg de producto.

Los compuestos de la Tabla siguiente se prepararon por el método indicado en la columna denominada "Esquema Sintético" que corresponde a un esquema sintético mostrado en la sección denominada "Método de Preparación".

Ej.	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
12	7	5.815	G	458.24 (M+H <sup>+</sup> )	1H RMN (400 MHz, MeOD) d ppm 1.06-1.46(m,7H) 1.61-1.82 (m, 3 H) 2.07 (tt, J=11.94, 3.41 Hz, 1 H) 2.76 - 3.05 (m, 2 H) 4.90 (q, J=6.95 Hz, 2 H) 6.61 (dd, J=3.22, 0.82 Hz, 1 H) 6.93 - 7.05 (m, 2 H) 7.19 - 7.32 (m, 2 H) 7.35 - 7.45 (m, 1 H) 7.48 - 7.55 (m, 1 H) 7.55 - 7.63 (m, 1 H) 8.12 (d, J=1.39 Hz, 1 H)	(1r,4R)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)ethyl)-4-(1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida

# ES 2 641 833 T3

Ej.	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
13	8	13.65	E	502.2174 (M+H+)	1H RMN(400 MHz, ACETONITRILo-d3) d ppm 1.03-1.42(m,7H)1.60-1.78(m,4H) 1.87-2.04 (m, 1 H) 2.90 - 3.09 (m, 1 H) 4.80-4.92 (m,1 H) 5.42 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 6.62 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 6.98 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.13-7.32 (m, 5 H) 7.34 - 7.42 (m, 1 H) 7.44 - 7.64 (m, 4 H) 7.74 - 7.81 (m, 2 H) 8.08-8.13 (m, 1 H) 10.17 (br. s., 1 H)	(1r,4R)-4-(2-fenil-1H-indol-5-sulfonamido)-N-((R)-1-feniletil)ciclohexanocarboxamida
14	9	1.36	H	534.3 (M+)	1H RMN (400 MHz, MeOD) d ppm 0.73-0.91 (m, 2H) 1.17 - 1.30 (m, 2 H) 1.31-1.40 (d, 3H) 1.65-1.77 (m, 4 H) 2.05 - 2.09 (m, 1 H) 2.93-2.98 (m., 1 H) 3.35 (s, 1H) 3.81 (s, 3H) 6.69(s, 1 H) 6.99 (t, 2 H) 7.26 (dd, 2 H) 7.44-7.46 (m, 1 H) 7.47 (t, 2H) 7.57-7.59 (m, 2H) 7.69 (dd, 1 H) 8.13 (d, 1 H) 8.22 (d, 1 H)	(1r,4R)-N((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
15	9	1.29	H	560.3 (M+)	1H RMN (400 MHz, MeOD) d ppm 0.39 (s, 1H) 1.42 (s, 3H) 1.57 (s, 3H) 1.60 - 1.77 (m, 4H) 1.99-2.18 (m, 4H) 2.38 (s, 1H) 2.61 (t, 1H) 3.35 (t, 1H) 3.74 (s, 1H) 4.18 (s, 3H) 5.10-5.12 (m, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.59-7.61 (m, 1H) 7.64 (t, 1H) 7.69-7.71 (m, 2H) 7.84-7.86 (m, 1H) 7.91 (t, 2H) 7.94-7.97 (m, 3H) 8.08 (dd, 2 H) 8.38-8.40 (m, 1H) 8.52 (d, 1H)	(1r,4S)-N((S)-2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
16	13	8.565	D	444.19 (M+H+)		(1r,4R)-N((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
18	10	13.91	E	520.2056 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.03 - 1.33 (m, 7 H) 1.54-1.71 (m, 4 H) 1.92 - 2.03 (m, 1 H) 2.80 - 2.93 (m, 1 H) 4.76 - 4.86 (m, J=7.45, 7.45, 7.33, 7.07 Hz, 1 H) 7.02 - 7.13 (m, 3 H) 7.22 - 7.29 (m, 2H) 7.35 - 7.47 (m, 2 H) 7.48 - 7.55 (m, 3 H) 7.69 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.90 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 8.08 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 11.99 (s, 1 H)	(1r,4R)-N((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida

# ES 2 641 833 T3

Ej.	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
19	11	10.61	E	503.2128 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.07 - 1.31 (m, 4 H) 1.36 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.59 - 1.72 (m, 4 H) 2.01 - 2.12 (m, 1 H) 2.79 - 2.93 (m, 1 H) 4.92 (quin, J=7.14 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.34 - 7.46 (m, 2 H) 7.47 - 7.59 (m, 5 H) 7.69 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.89 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.09 (br. s., 1 H) 8.34 (d, J=6.32 Hz, 1 H) 8.61 (d, J=4.29 Hz, 1 H) 12.02 (s, 1 H)	(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )-4-(2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)- <i>N</i> -( <i>(R</i> )-1-(piridin-2- <i>il</i> )etil)ciclohexanocarboxamida
20	12	12.83	E	534.2239 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.04 - 1.33 (m, 7 H) 1.53-1.72 (m, 4 H) 1.94 - 2.06 (m, 1 H) 2.82 - 3.00 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 4.76 - 4.88 (m, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 7.05 - 7.13 (m, 2 H) 7.22 - 7.30 (m, 2 H) 7.45 - 7.60 (m, 5 H) 7.61 - 7.68 (m, 2 H) 7.74 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.09 (d, J=8.08 Hz, 1 H)	(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -( <i>(R</i> )-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
21	12 + 14	12.27	E	583.1771 (M+H+)	1H RMN(400 MHz, ACETONITRILo-d3) d ppm 1.13-1.45 (m, 4 H) 1.57 - 1.76 (m, 4 H) 2.21 - 3.31 (m, 8 H) 3.60 - 4.32 (m, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 5.58 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.53 - 7.63 (m, 5 H) 7.65 (dd, J=8.34, 1.52 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=1.77 Hz, 1 H)	3-cloro-1-metil-2-fenil- <i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-(trifluorometil) piperazin-1-carbonil) ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
22	12	14.85	E	488.2577 (M+H+)	1H RMN(400 MHz, ACETONITRILo-d3) d ppm 0.66-0.81 (m, 5 H) 0.89 - 1.09 (m, 5 H) 1.11 - 1.44 (m, 4 H) 1.44 - 1.72 (m, 4 H) 2.12 - 4.22 (m, 11 H) 3.86 (s, 3 H) 5.41 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 6.19 - 6.21 (m, 1 H) 7.42 - 7.47 (m, 1 H) 7.57 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H)	2-ciclopropil- <i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-isopropilmorfolina-4-carbonil) ciclohexil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
23	12 + 16	12.49	E	471.2056 (M+H+)	1H RMN(400 MHz, ACETONITRILo-d3) d ppm 1.07 - 1.44 (m, 8 H) 1.57 - 1.73 (m, 4 H) 1.80 - 2.50 (m, 2 H) 3.00 - 3.12 (m, 1 H) 3.39 - 3.49 (m, 4 H) 3.50 - 3.60 (m, 4 H) 3.91 (s, 3 H) 5.58 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.62 - 7.74 (m, 2 H) 7.99 (s, 1 H)	3-ciano-2-ciclopropil-1-metil- <i>N</i> -(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(morfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida

# ES 2 641 833 T3

Ej.	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
25	12 + 14	15.66	E	630.2398 (M+H+)	1H RMN(400 MHz, ACETONITRILo-d3) d ppm 0.65-1.03 (m, 6 H) 1.13 - 1.75 (m, 8 H) 2.15 - 4.23 (m, 10 H) 2.69 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 3.01 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 5.58 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.43 - 7.53 (m, 4 H) 7.57 - 7.67 (m, 1 H) 7.72 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.00 - 8.06 (m, 1 H)	Ácido 3-(4-(3-cloro-6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico
26	15				1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.06 - 1.20 (m, 3 H) 1.26 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 1.60 (br. s., 4 H) 1.92 - 2.04 (m, 1 H) 2.84 (br. s., 1 H) 4.81 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 7.09 (t, J=8.91 Hz, 2 H) 7.22 - 7.29 (m, 2 H) 7.55 (dd, J=9.92, 7.89 Hz, 1 H) 7.51 - 7.58 (m, 1 H) 7.66 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 11.85 (d, J=2.15 Hz, 1 H)	(1r,4R)4-(3-cloro-1H-indol-6-sulfonamido)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)ciclohexanocarboxamida
27	11+35	11.65	E	648.2804 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.91 - 1.02 (m, 6 H) 1.06-1.33 (m, 7 H) 1.54 - 1.72 (br, 4 H) 1.94 - 2.06 (m, 1 H) 2.13-2.27 (m, 1 H) 2.85 (br. s., 1 H) 3.96 - 4.06 (m, 1 H) 4.75 - 4.87 (m, 1 H) 5.25 - 5.38 (m, 2 H) 7.04 - 7.14 (m, 3 H) 7.22 - 7.29 (m, 2 H) 7.44 (dd, J=8.46, 1.64 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.70 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.96 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 8.11 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.47 (br.s., 2 H) 12.15 (br. s., 1 H)	2-amino-3- metilbutanoato de (S)-4-(6-(N((1R,4r)-4-((R)-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)bencilo
28	12 + 14	15.34	E	628.2233 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.16 - 0.35 (m, 2 H) 0.40-0.50 (m, 2 H) 1.08 - 1.73 (m, 10 H) 2.37 - 2.47 (m, 2 H) 2.83 - 2.99 (m, 1 H) 2.88 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 3.11 - 3.86 (m, 7 H) 3.74 (s, 3 H) 7.40 - 7.54 (m, 4 H) 7.60 - 7.65 (m, 2 H) 7.70 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H)	Ácido 3-(4-(3-cloro-6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico
29	12	14.49	E	596.279 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.60 - 0.75 (m, 3 H) 0.85-1.00 (m, 3 H) 1.03 - 1.71 (m, 8 H) 2.05 - 2.26 (m, 1 H) 2.36 - 2.97 (m, 6 H) 3.08-4.13 (m, 7 H) 3.81 (s, 3 H) 6.65 (s, 1 H) 7.39 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.47 - 7.56 (m, 4 H) 7.70 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H)	Ácido 3-(4-(6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico

# ES 2 641 833 T3

Ej.	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
30	11	15.27	E	540.2508 (M+H+)	1H RMN(400 MHz, ACETONITRILo-d3) d ppm 1.04-1.76 (m, 11 H) 2.29 - 2.42 (m, 1 H) 2.89 (t, J=6.69 Hz, 2 H) 2.98 - 3.10 (m, J=11.32, 7.57, 7.57, 3.82, 3.82 Hz, 1 H) 3.17 - 4.46 (m, 7 H) 3.30 (s, 3 H) 3.62 (t, J=6.69 Hz, 2 H) 5.50 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.50 (dd, J=8.46, 1.64 Hz, 1 H) 7.68 - 7.76 (m, 3 H) 7.71 - 7.76 (m, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 10.13 (br. s., 1 H)	2-(4-(2-metoxietil)fenil)-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4- carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida
31	11 + 14	16.58	E	574.2115 (M+H+)	1H RMN(400 MHz, ACETONITRILo-d3) d ppm 1.03 - 1.73 (m, 11 H) 2.27 - 2.43 (m, 1 H) 2.81 - 4.48 (m, 7 H) 2.92 (t, J=6.69 Hz, 2 H) 2.99 - 3.11 (m, 1 H) 3.31 (s, 3 H) 3.63 (t, J=6.57 Hz, 2 H) 5.58 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.39 - 7.46 (m, 2 H) 7.57 - 7.64 (m, 1 H) 7.71 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.79-7.84 (m, 2 H) 7.92 - 7.96 (m, 1 H) 10.19 (s, 1 H)	3-cloro-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4- carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida
32	12 + 17	14.83	E	474.2406 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, ACETONITRILo-d3) d ppm 0.69-0.84 (m, 2 H) 1.04-1.73 (m, 14 H) 2.31 - 2.40 (m, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 2.96 - 3.09 (m, 1 H) 3.20 - 3.54 (m, 3 H) 3.60 (d, J=11.37 Hz, 1 H) 3.72 - 4.44 (m, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 5.42 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.46 (dd, J=8.34, 1.52 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=1.52 Hz, 1 H)	2-ciclopropil-1,3-dimetil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4- carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida
86	9					1-metil-2-fenil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-(trifluorometil)piperazin-1- carbonil)ciclohexil)-1H-indol-5-sulfonamida
87	9					1-metil-2-fenil-N-((1R,4r)-4-((R-3-(trifluorometil)piperazin-1- carbonil)ciclohexil)-1H-indol-5-sulfonamida
88	7 + 16					(1r,4R)-4-(3-ciano-1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)-N-((R)- 1-(4-fluorofenil)etil)ciclohexanocarboxamida

Ej.	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
89	7 + 16					(1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-(3-ciano-1-metil-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2- hidroxi-2-metil-1-fenilpropil)ciclohexanocarboxamida
90	9					Ácido 1-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)-6-fenilpiperidin-3-carboxílico
91	9					Ácido 1-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)-6-fenilpiperidin-3-carboxílico
92	9					Ácido 1-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)-6-fenilpiperidin-3-carboxílico
93	9					Ácido 1-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)-6-fenilpiperidin-3-carboxílico
94	9					3-((1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )-4-(1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamido)-3-fenilpropanoato de ( <i>R</i> )- <i>tert</i> -butilo
95	9					Ácido ( <i>R</i> )-3-((1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )-4-(1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamido)-3-fenilpropanoico
97	9					Ácido ( <i>S</i> )-2,2-dimetil-3-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-(1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamido)-3-fenilpropanoico

# ES 2 641 833 T3

Ej.	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
102	8	13.62	E	520 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.12 (br. s., 3 H) 1.25 (d, <i>J</i> =6.95 Hz, 4 H) 1.61 (d, <i>J</i> =5.43 Hz, 4 H) 1.91 - 2.04 (m, 1 H) 2.84 (br. s., 1 H) 4.81 (t, <i>J</i> =7.26 Hz, 1 H) 7.10 (q, <i>J</i> =8.76 Hz, 3 H) 7.25 (dd, <i>J</i> =8.46, 5.68 Hz, 2 H) 7.34 - 7.43 (m, 1 H) 7.38 (d, <i>J</i> =9.73 Hz, 1 H) 7.50 (t, <i>J</i> =7.71 Hz, 2 H) 7.54 (s, 2 H) 7.89 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 2 H) 8.07 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 12.02 (s, 1 H)	(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-fenil-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
115	1			484 (M+H+)		N-((1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>R</i> )-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)ciclohexil)-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-carboxamida
116	15				1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.02 - 1.16 (m, 1 H) 1.08 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 20 H) 1.25 (d, <i>J</i> =6.95 Hz, 4 H) 1.55 (dd, <i>J</i> =9.47, 3.03 Hz, 3 H) 1.59 (br. s., 1 H) 1.71 - 1.83 (m, <i>J</i> =7.48, 7.48, 7.48, 7.48, 7.33 Hz, 3 H) 1.92 - 2.01 (m, 1 H) 2.76 (br. s., 1 H) 4.80 (qd, <i>J</i> =7.22, 7.01 Hz, 1 H) 7.06 - 7.13 (m, 2 H) 7.25 (dd, <i>J</i> =8.72, 5.56 Hz, 2 H) 7.63 (d, <i>J</i> =1.14 Hz, 1 H) 7.70 (t, <i>J</i> =7.89 Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.08 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H)	(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )-4-(3-cloro-1-(trisopropilsilil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-1-(4-fluorofenil)etil)ciclohexanocarboxamida
124	15	9.48	D	492.1524 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.13 (d, <i>J</i> =15.54 Hz, 3 H) 1.26 (d, <i>J</i> =7.07 Hz, 4 H) 1.59 (br. s., 4 H) 1.92 - 2.03 (m, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 2.83 (br. s., 1 H) 4.82 (t, <i>J</i> =7.39 Hz, 1 H) 7.09 (t, <i>J</i> =8.91 Hz, 2 H) 7.22 - 7.31 (m, 2 H) 7.42 (dd, <i>J</i> =7.96, 3.66 Hz, 2 H) 7.55 (dd, <i>J</i> =8.59, 1.77 Hz, 1 H) 7.93 (d, <i>J</i> =1.39 Hz, 1 H) 8.08 (d, <i>J</i> =7.96 Hz, 1 H) 12.13 (s, 1 H)	(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )-4-(2-cloro-3-metil-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-1-(4-fluorofenil)etil)ciclohexanocarboxamida
136	11				1H RMN (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 1.25 (br. s., 1 H) 1.32 (d, <i>J</i> =0.88 Hz, 1 H) 1.58 (br. s., 1 H) 1.65 (br. s., 3 H) 1.76 (br. s., 2 H) 2.05 (br. s., 2 H) 2.41 (t, <i>J</i> =11.49 Hz, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 2.89 (s, 2 H) 3.21 (d, <i>J</i> =7.20 Hz, 1 H) 3.52 (br. s., 2 H) 3.64 (br. s., 2 H) 3.71 (br. s., 3 H) 4.41 (d, <i>J</i> =6.95 Hz, 1 H) 6.77 (d, <i>J</i> =1.01 Hz, 1 H) 7.58 (d, <i>J</i> =6.69 Hz, 1 H) 7.66 (d, <i>J</i> =8.46 Hz, 1 H) 7.81 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.74 (s, 1 H)	N-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(morpholina-4-carbonil)ciclohexil)-2- <i>o</i> -toluil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida

# ES 2 641 833 T3

Ej,	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
137	11				1H RMN (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.65 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 3 H) 1.79 (br. s., 3 H) 1.95 - 2.03 (m, 2 H) 2.06 (br. s., 3 H) 2.13 (s, 3 H) 2.43 (s, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 3.27 (br. s., 1 H) 3.50 (br. s., 1 H) 3.57 (s, 2 H) 4.20 (d, <i>J</i> =7.20 Hz, 1 H) 4.23 (s, 1 H) 6.74 (d, <i>J</i> =1.26 Hz, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 3 H) 7.64 (dd, <i>J</i> =8.40, 1.45 Hz, 1 H) 7.56 - 7.66 (m, 1 H) 7.78 (d, <i>J</i> =8.46 Hz, 1 H) 8.19 (br. s., 1 H) 9.14 (br. s., 1 H)	N-((1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>R</i> )-2-metilpirrolidin-1- carbonil)ciclohexil)-2-o-toluil- 1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
282	11	13.9	E	502.217 (M+H+)		(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )-4-(2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)- <i>H</i> -(( <i>R</i> )-1-feniletil)ciclohexanocarboxamida
283	8	6.93	E	504.2072 (M+H+)		(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(2-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)- <i>N</i> -(1-(piridin-4-il)etil)ciclohexanocarboxamida
284	8	9.96	E	503.2121 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.00 - 1.34 (m, 7 H) 1.52-1.70 (m, 4 H) 1.91 - 2.06 (m, 1 H) 2.76 - 2.93 (m, 1 H) 4.73 - 4.87 (m, 1 H) 7.12- 7.32 (m, 6 H) 7.39-7.47 (m, 1 H) 7.50 - 7.55 (m, 1 H) 7.57 (d, <i>J</i> =1.01 Hz, 2 H) 7.99-8.13 (m, 1 H) 8.17 - 8.31 (m, 1 H) 8.49 - 8.59 (m, 1 H) 9.03 - 9.21 (m, 1 H) 12.15 (br. s., 1 H)	(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -( <i>R</i> )-1-feniletil)-4-(2-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
285	8	10.15	E	521.2029 (M+H+)		(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -( <i>R</i> )-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
286	8	8.73	E	455.2126 (M+H+)		(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )- <i>N</i> -sec-butyl-4-(2-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
287	8	8.73	E	455.2119 (M+H+)		(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -sec-butyl-4-(2-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
288	8	8.89	E	455.2123 (M+H+)		(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )- <i>N</i> -isopropil- <i>N</i> -metil-4-(2-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida

# ES 2 641 833 T3

Ej.	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
289	8	9.37	E	469.2276 (M+H+)		(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -( <i>(R</i> )-3-metilbutan-2-il)-4-(2-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
290	10	12.93	E	484.2064 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) d ppm 0.78 - 0.88 (m, 2 H) 0.98-1.05 (m, 2 H) 1.06 - 1.30 (m, 4 H) 1.26 (d, <i>J</i> =7.07 Hz, 3 H) 1.52-1.68 (m, 4 H) 1.92 - 2.02 (m, 1 H) 2.03 - 2.13 (m, 1 H) 2.74 - 2.88 (m, 1 H) 4.72 - 4.90 (m, 1 H) 6.17 - 6.25 (m, 1 H) 7.03 - 7.15 (m, 2 H) 7.21 - 7.30 (m, 2 H) 7.31-7.43 (m, 2 H) 7.50 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 7.67 - 7.73 (m, 1 H) 8.08 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H) 11.35 (br. s., 1 H)	(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )-4-(2-ciclopropil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)- <i>N</i> -( <i>(R</i> )- 1-(4-fluorofenil)etil)ciclohexanocarboxamida
291	10	14.22	E	554.1669 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) d ppm 1.05 - 1.32 (m, 4 H) 1.26 (d, <i>J</i> =7.07 Hz, 3 H) 1.55 - 1.72 (m, 4 H) 1.92-2.05 (m, 1 H) 2.79 - 2.94 (m, 1 H) 4.74 - 4.88 (m, 1 H) 6.98 (dd, <i>J</i> =2.27, 1.01 Hz, 1 H) 7.03-7.14 (m, 2 H) 7.21 - 7.30 (m, 2 H) 7.40 - 7.57 (m, 4 H) 7.64 (dd, <i>J</i> =7.96, 1.39 Hz, 1 H) 7.72 - 7.79 (m, 2 H) 7.87 - 7.91 (m, 1 H) 8.08 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H) 11.93 (br. s., 1 H)	(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )-4-(2-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)- <i>N</i> ( <i>(R</i> )-1-(4- fluorofenil)etil)ciclohexanocarboxamida
292	10	14.16	E	534.224 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) d ppm 1.05 - 1.30 (m, 4 H) 1.26 (d, <i>J</i> =7.07 Hz, 3 H) 1.54 - 1.72 (m, 4 H) 1.94 - 2.04 (m, 1 H) 2.48 (s, 3 H) 2.78 - 2.94 (m, 1 H) 4.71 - 4.92 (m, 1 H) 6.70 - 6.75 (m, 1 H) 7.04 - 7.15 (m, 2 H) 7.22 - 7.29 (m, 2 H) 7.31 - 7.40 (m, 3 H) 7.45 (dd, <i>J</i> =8.34, 1.52 Hz, 1 H) 7.49 (d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H) 7.54 - 7.60 (m, 1 H) 7.71 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 7.85 - 7.88 (m, 1 H) 8.08 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H) 11.77 (br. s., 1 H)	(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -( <i>(R</i> )-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-o-toluil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
293	10	15.35	E	550.2185 (M+H+)		(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -( <i>(R</i> )-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(2-metoxifenil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
294	10	9.4	E	467.2102 (M+H+)		(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )-4-(2-ciclopropil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)- <i>N</i> -( <i>(R</i> )- 1-(piridin-2- il)etil)ciclohexanocarboxamida

ES 2 641 833 T3

Ej.	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
295	10	15.05	E	586.115 (M+H+)		(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )-4-(2-(2,6-diclorofenil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)- <i>N</i> -( <i>R</i> )- 1-(4-fluorofenil)etil) ciclohexanocarboxamida
296	10	12.57	E	549.2105 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) d ppm 1.03 - 1.34 (m, 7 H) 1.63 (br. s., 4 H) 1.98 (br. s., 1 H) 2.79-2.94 (m, 1 H) 4.55 (d, <i>J</i> =5.81 Hz, 2 H) 4.75 -4.87 (m, 1 H) 5.27 (t, <i>J</i> =5.68 Hz, 1 H) 7.01 (d, <i>J</i> =1.26 Hz, 1 H) 7.04 - 7.12 (m, 2 H) 7.21 - 7.29 (m, 2 H) 7.40 - 7.47 (m, 3 H) 7.49 (d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H) 7.68 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 7.81 - 7.89 (m, 3 H) 8.07 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H) 11.96 (s, 1 H)	(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -( <i>R</i> )-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(4-(hidroximetil)fenil)- 1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamido) ciclohexanocarboxamida
297	10	14.83	E	563.2272 (M+H+)		(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -( <i>R</i> )-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(4-metoxi-2-metilfenil)- 1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido) ciclohexanocarboxamida
298	10	15.57	E	547.2316 (M+H+)		(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )-4-(2-(2,5-dimetilfenil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)- <i>N</i> -( <i>R</i> )- 1-(4-fluorofenil)etil) ciclohexanocarboxamida
299	10	13.19	E	549.21 (M+H+)		(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -( <i>R</i> )-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(2-(hidroximetil)fenil)- 1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamido) ciclohexanocarboxamida
300	10	14.56	E	591.2206 (M+H+)		metil 4-(6-( <i>N</i> -(1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>R</i> )- 1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil) ciclohexil)sulfamoil)-1 <i>H</i> -indol-2-il)- 3-metilbenzoato
301	10	12.85	E	577.2046 (M+H+)		Ácido 4-(6-( <i>N</i> -(1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>R</i> )-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil) ciclohexil)sulfamoil)-1 <i>H</i> -indol-2-il)- 3-metilbenzoico

# ES 2 641 833 T3

Ej.	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
302	10	12.7	E	563.2256 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.05 - 1.33 (m, 7 H) 1.64 (br, 4 H) 1.93 - 2.05 (m, 1 H) 2.48 (s, 3 H) 2.80 - 2.94 (m, 1 H) 4.54 (s, 2 H) 4.77 - 4.88 (m, 1 H) 6.70 (d, <i>J</i> =1.52 Hz, 1 H) 7.06 - 7.14 (m, 2 H) 7.21 - 7.35 (m, 4 H) 7.39 - 7.60 (m, 4 H) 7.41 - 7.58 (m, 3 H) 7.71 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.09 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H) 11.74 (br. s., 1 H)	(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -( <i>(R</i> )-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
303	10	14.36	E	499.2319 (M+H+)		(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -( <i>(R</i> )-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-isobutil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
304	10	14.62	E	511.2316 (M+H+)		(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )-4-(2-ciclopentil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)- <i>N</i> -( <i>(R</i> )- 1-(4-fluorofenil)etil)ciclohexanocarboxamida
305	10	10.97	E	487.1951 (M+H+)		(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -( <i>(R</i> )-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(2-hidroxietil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
306	10	12.07	E	565.1722 (M+H+)		2-(6-( <i>N</i> -(1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>R</i> )-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)ciclohexil)sulfamoil)-1 <i>H</i> -indol-2- <i>il</i> etilmetanosulfonato
307	10	13.49	E	545.2018 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.00 - 1.36 (m, 9 H) 1.51 - 1.75 (m, 4 H) 1.99 (br. s., 1 H) 2.87 (br. s., 1 H) 4.67 - 4.93 (m, 1 H) 6.99 - 7.14 (m, 2 H) 7.18 - 7.34 (m, 3 H) 7.49 (dd, <i>J</i> =8.46, 1.64 Hz, 1 H) 7.54 - 7.68 (m, 2 H) 7.76 - 7.98 (m, 3 H) 7.96-8.16 (m, 2 H)	(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )-4-(2-(2-cianofenil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)- <i>N</i> -( <i>(R</i> )- 1-(4-fluorofenil)etil)ciclohexanocarboxamida
308	11				1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.12 - 1.31 (m, 4 H) 1.48-1.73 (m, 4 H) 2.35 - 2.49 (m, 1 H) 2.48 (s, 3 H) 2.80 - 2.92 (m, 1 H) 3.25 - 3.56 (m, 8 H) 4.54 (s, 2 H) 5.27 (br. s., 1 H) 6.70 (s, 1 H) 7.25 - 7.34 (m, 2 H) 7.40 - 7.48 (m, 1 H) 7.54 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.70 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 11.74 (br. s., 1 H)	2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)- <i>N</i> -(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-(morfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida

ES 2 641 833 T3

Ej.	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
309	11	14.07	E	687.321 (M+H <sup>+</sup> )		4-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-(2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de (S)- <i>tert</i> -butilo
310	11	12.6	E	611.2903 (M+H <sup>+</sup> )	8	4-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)piperazin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo
311	11	12.52	E	588.2527 (M+H <sup>+</sup> )	1	2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)- <i>N</i> ((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(3-fenilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
312	11	8.96	E	511.2390 (M+H <sup>+</sup> )	2	2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)- <i>N</i> ((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-(piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
313	11	10.09	E	587.2693 (M+H <sup>+</sup> )	1	2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)- <i>N</i> ((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-2-fenilpiperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
314	11	11.93	E	510.2436 (M+H <sup>+</sup> )	5	2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)- <i>N</i> ((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
315	12	13.02	E	578.2492 (M+H <sup>+</sup> )	9	(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> (( <i>R</i> )-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
316	10	11.34	E	502.2184 (M+H <sup>+</sup> )		(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> (( <i>R</i> )-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(2-hidroxipropil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida

# ES 2 641 833 T3

Ej,	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre	
317	11	9.6	E	579.2273 (M+H+)	2	2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)-N-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(3-(trifluorometil) piperazin-1-carbonil) ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamida	
318	12	9.98	E	593.2427 (M+H+)	9	2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)-1-metil- <i>N</i> -((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(3-(trifluorometil) piperazin-1-carbonil) ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamida	
319	10	11.23	E	502.2186 (M+H+)	8	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.93 - 1.33 (m, 9 H) 1.61 (d, J=9.73 Hz, 4 H) 1.71 - 1.90 (m, 2 H) 1.98 (br. s., 1 H) 2.80 (t, J=7.64 Hz, 3 H) 3.47 (t, J=5.87 Hz, 2 H) 4.81 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 6.97 - 7.16 (m, 2 H) 7.18-7.29 (m, 2 H) 7.37 (dd, J=8.27, 1.58 Hz, 2 H) 7.55 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 8.07 (d, J=8.08 Hz, 1 H)	(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(3-hidroxipropil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido) ciclohexanocarboxamida
320	11	10.75	E	549.2160 (M+H+)	6	2- <i>o</i> -toluil- <i>N</i> -((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(3-(trifluorometil) piperazin-1-carbonil) ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamida	
321	11	14.15	E	548.2202 (M+H+)	5	2- <i>o</i> -toluil- <i>N</i> -((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(3-(trifluorometil) piperidin-1-carbonil) ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamida	
322	11	15.2	E	657.3116 (M+H+)		3-fenil-4-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-(2- <i>o</i> -toluil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido) ciclohexanocarbonil) piperazin-1-carboxilato de ( <i>S</i> )- <i>tert</i> -butilo	
323	11	9.93	E	535.2009 (M+H+)	8	2-fenil- <i>N</i> -((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(3-(trifluorometil) piperazin-1-carbonil) ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamida	
324	12	9.48	E	549.2168 (M+H+)	2	1-metil-2-fenil- <i>N</i> -((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(3-(trifluorometil) piperazin-1-carbonil) ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamida	

# ES 2 641 833 T3

Ej,	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
325	11	9.7	E	557.2604 (M+H <sup>+</sup> )	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.03 - 1.48 (m, 6 H) 1.54- 1.88 (m, 5 H) 2.84-3.05 (m, 4 H) 3.35 (s, 3 H) 3.41 - 3.54 (m, 2 H) 3.62 - 3.79 (m, 1 H) 3.87 - 4.05 (m, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 7.21 (br. s., 3 H) 7.36 (m, 7 H) 7.53 - 7.62 (m, 1 H) 7.72 (d, J=8.21 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H)	<i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-2- fenilpiperazin-1- carbonil) ciclohexil)-2- <i>o</i> -toluil- 1 <i>H</i> - indol-6-sulfonamida
326	11	14.48	E	558.2434 (M+H <sup>+</sup> )	7	<i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3- fenilmorfolina-4- carbonil) ciclohexil)-2- <i>o</i> -toluil 1 <i>H</i> - indol-6-sulfonamida
327	11	14.48	E	558.2442 (M+H <sup>+</sup> )	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.17 - 1.45 (m, 5 H) 1.51- 1.77 (m, 4 H) 2.79 - 3.00 (m, 1 H) 3.04 - 3.14 (m, 1 H) 3.17 (s, 3 H) 3.38 - 3.47 (m, 1 H) 3.54 - 3.89 (m, 3 H) 4.11 (q, J=5.31 Hz, 1 H) 4.37 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 5.42 (br. s., 1 H) 6.72 (s, 1 H) 7.13 - 7.42 (m, 8 H) 7.42 - 7.51 (m, 1 H) 7.53 - 7.62 (m, 2 H) 7.72 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.88 (br. s., 1 H)	<i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3- fenilmorfolina-4- carbonil) ciclohexil)-2- <i>o</i> -toluil 1 <i>H</i> - indol-6-sulfonamida
328	11	15.36	E	711.2833 (M+H <sup>+</sup> )	3	3-fenil-4-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )- 4-(2-(2- (trifluorometil)fenil)- 1 <i>H</i> - indol-6- sulfonamido) ciclohexanocarbonil) piperazin-1-carboxilato de ( <i>S</i> )- <i>tert</i> -butilo
329	10	14.05	E	588.1956 (M+H <sup>+</sup> )	7	(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -( <i>R</i> )-1-(4- fluorofenil)etil)-4-(2-(2- (trifluorometil)fenil)- 1 <i>H</i> - indol-6- sulfonamido) ciclohexanocarboxamida
330	11	14.32	E	602.1925 (M+H <sup>+</sup> )	8	2-(2-(trifluorometil)fenil)- <i>N</i> -(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(3- (trifluorometil) piperidin-1- carbonil) ciclohexil)-1 <i>H</i> - indol-6- sulfonamida
331	12				1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1.11 - 1.73 (m, 8 H) 2.31 - 4.12 (m, 10 H) 3.83 (s, 3 H) 6.71 (d, J=0.76 Hz, 1 H) 7.46 - 7.59 (m, 5 H) 7.62 - 7.68 (m, 2 H) 7.73 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=1.01 Hz, 1 H)	1-metil-2-fenil- <i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )- 4-(( <i>S</i> )-3-(trifluorometil) piperazin-1- carbonil) ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamida

ES 2 641 833 T3

Ej,	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
332	12				1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) d ppm 1.11 - 1.73 (m, 8 H) 2.31 - 4.12 (m, 10 H) 3.83 (s, 3 H) 6.71 (d, J=0.76 Hz, 1 H) 7.46 - 7.59 (m, 5 H) 7.62 - 7.68 (m, 2 H) 7.73 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=1.01 Hz, 1 H)	1-metil-2-fenil- <i>N</i> -( <i>(1R,4r)</i> -4-(( <i>R</i> )-3-(trifluorometil) piperazin-1- carbonil) ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
333	11	12.58	E	611.2315 (M+H+)	4	<i>N</i> -( <i>(1S,4r)</i> -4-(( <i>S</i> )-2-fenilpiperazin-1- carbonil) ciclohexil)-2-(2-(trifluorometil)fenil)- 1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
334	11	12.77	E	487.1502 (M+H+)	5	2-(2-(trifluorometil)fenil)- <i>N</i> -( <i>(1r,4r)</i> -4-(3-(trifluorometil) piperazin-1- carbonil) ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamida
335	11	15.12	E	542.2487 (M+H+)	1	<i>N</i> -( <i>(1r,4r)</i> -4-(2-fenilpirrolidin- 1-carbonil) ciclohexil)-2- <i>o</i> -toluil- 1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
336	12	11.94	E	512.2216 (M+H+)	7	2-(4-(hidroximetil)fenil)-1-metil- <i>N</i> -( <i>(1r,4r)</i> -4-(morfolina- 4-carbonil) ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol- 6-sulfonamida
337	12				1H RMN (400 MHz, ACETONITRILo-d3) d ppm 1.14 - 1.45 (m, 4 H) 1.54 - 1.74 (m, 4 H) 1.75 - 3.23 (m, 8 H) 3.34 (t, J=5.94 Hz, 1 H) 3.59 - 4.30 (m, 2 H) 3.81 - 3.83 (m, 3 H) 4.67 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 5.51 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 7.47 - 7.61 (m, 5 H) 7.69 - 7.76 (m, 1 H) 7.96 - 8.00 (m, 1 H)	2-(4-(hidroximetil)fenil)-1-metil- <i>N</i> -( <i>(1S,4r)</i> -4-(( <i>S</i> )-3-(trifluorometil) piperazin-1- carbonil) ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamida
338	12				1H RMN (400 MHz, ACETONITRILo-d3) d ppm 1.15 - 1.47 (m, 4 H) 1.57 - 1.76 (m, 4 H) 1.76 - 1.81 (m, 1 H) 1.86 - 3.24 (m, 8 H) 3.33 (t, J=5.94 Hz, 1 H) 3.60 - 4.29 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.68 (d, J=5.81 Hz, 1 H) 5.50 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 7.48 - 7.62 (m, 5 H) 7.74 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H)	2-(4-(hidroximetil)fenil)-1-metil- <i>N</i> -( <i>(1R,4r)</i> -4-(( <i>R</i> )-3-(trifluorometil) piperazin-1- carbonil) ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamida
339	12	13.35	E	593.2415 (M+H+)	1	2-(4-(metoximetil)fenil)-1-metil- <i>N</i> -( <i>(1r,4r)</i> -4-(3-(trifluorometil) piperazin-1- carbonil) ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamida

ES 2 641 833 T3

Ej,	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
340	11	14.4	E	582.2636 8 (M+H+)		1-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(2-(4-(metoximetil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)piperidin-2-carboxilato de etilo
341	12	14.68	E	596.28 (M+H+)		1-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(2-(4-(metoximetil)fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)piperidin-2-carboxilato de etilo
342	11	13.92	E	549.2153 7 (M+H+)		2- <i>o</i> -toluil- <i>N</i> ((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
343	11	13.96	E	549.2150 1 (M+H+)		2- <i>o</i> -toluil- <i>N</i> ((1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>R</i> )-3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
344	12	14.11	E	567.2049 7 (M+H+)		2-(4-fluorofenil)-1-metil- <i>N</i> ((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
345	12	19.75	E	570.2429 (M+H+)		1-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(2-(4-fluorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)piperidin-3-carboxilato de etilo
346	12	17.22	E	542.2125 (M+H+)		Acido 1-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(2-(4-fluorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)piperidin-3-carboxílico
347	12	13	E	525.2172 (M+H+)		2-(4-(hidroximetil)fenil)-1-metil- <i>N</i> ((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(3-oxopiperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
348	11	15.24	E	553.1893 1 (M+H+)		2-(4-fluorofenil)- <i>N</i> ((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida

# ES 2 641 833 T3

Ej,	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
349	12	15.4	E	484.2268 (M+H+) 6		(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )- <i>N</i> -etil-4-(2-(4-(hidroximetil)fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)- <i>N</i> -metilciclohexanocarboxamida
350	12 + 14	17.21	E	629.1975 (M+H+) 9		3-cloro-2-(4-fluorofenil)-1-isopropil- <i>N</i> -(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(3-(trifluorometil) piperazin-1-carbonil) ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
351	12	14.28	E	560.2218 (M+H+) 6		2-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-(1-metil-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamido)-2-fenilacetato de metilo 2-
352	12	13.78	E	560.2585 (M+H+) 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.94 (s, 3 H) 1.03 (s, 3 H) 1.07 - 1.35 (m, 5 H) 1.39 - 1.55 (m, 1 H) 1.58 - 1.73 (m, 2 H) 2.04 - 2.24 (m, 1 H) 2.82 - 2.97 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 4.41 (s, 1 H) 4.65 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 7.10 - 7.35 (m, 5 H) 7.42 - 7.59 (m, 5 H) 7.61 - 7.68 (m, 2 H) 7.73 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=9.47 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H)		(1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )- <i>N</i> -( <i>S</i> )-2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil)-4-(1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
353	12	13	E	532.2263 (M+H+) 9		(1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )- <i>N</i> -( <i>S</i> )-2-hidroxi-1-feniletil)-4-(1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
354	12	13.07	E	571.2383 (M+H+) 1		1-metil- <i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-5-oxo-2-fenilpiperazin-1-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
355	12				1H RMN (400 MHz, ACETONITRILo-d3) d ppm 0.71 - 0.78 (m, 2 H) 0.95 (s, 3 H) 0.99 - 1.08 (m, 2 H) 1.08 - 1.39 (m, 7 H) 1.52 - 1.79 (m, 4 H) 1.93 - 2.02 (m, 1 H) 2.08 - 2.12 (m, 1 H) 2.74 (s, 1 H) 2.93 - 3.06 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 4.63 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 5.39 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 6.19 (s, 1 H) 6.84 (d, J=9.50 Hz, 1 H) 7.19 - 7.31 (m, 5 H) 7.40 - 7.46 (m, 1 H) 7.56 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.84 (s, 1 H)	(1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-(2-ciclopropil-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)- <i>N</i> -( <i>S</i> )-2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil)ciclohexanocarboxamida

# ES 2 641 833 T3

Ej,	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
356	12	10.47	E	513.2157 8 (M+H+)		2-ciclopropil-1-metil-N-((1r,4r)-4-(3-(trifluorometil) piperazin-1-carbonil) ciclohexil)-1H-indol-6- sulfonamida
357	12	14.11	E	566.2683 9 (M+H+)		3-(4-(1-metil-6-(N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil) ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoato de metilo
358	11	12.09	E	538.2371 9 (M+H+)		Ácido 3-(4-(6-(N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil) ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoico
359	12	12.49	E	552.2532 4 (M+H+)		Ácido 3-(4-(1-metil-6-(N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil) ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoico
360	12 + 14	14.81	E	600.2303 1 (M+H+)		3-(4-(3-cloro-1-metil- 6-(N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil) ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoato de metilo
361	12 + 14				1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) d ppm 1.11 - 1.73 (m, 14 H) 2.36 (t, J=7.83 Hz, 2 H) 2.38 - 2.43 (m, 1 H) 2.87 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 2.91 - 2.98 (m, 1 H) 3.31 - 3.39 (m, 4 H) 3.74 (s, 3 H) 7.39 - 7.53 (m, 4 H) 7.59 - 7.73 (m, 3 H) 8.01 - 8.08 (m, 1 H)	Ácido 3-(4-(3-cloro-1-metil-6-(N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil) ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoico
362	12 + 14	13.48	E	547.1748 8 (M+H+)		3-cloro-2-ciclopropil-1-metil-N-((1R,4r)-4-((R)-3-(trifluorometil) piperazin-1-carbonil) ciclohexil)-1H-indol-6- sulfonamida
363	12 + 14	14.6	E	480.1717 1 (M+H+)		3-cloro-2-ciclopropil-1-metil- N-((1r,4r)-4-(morfolina-4-carbonil) ciclohexil)-1H-indol-6- sulfonamida
364	12	15.08	E	540.2536 (M+H+)		3-(4-(6-(N-((1r,4r)-4-(etil(metil)carbamoil) ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoato de metilo

ES 2 641 833 T3

Ej,	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
365	12	15.46	E	526.2383 (M+H+)		Ácido 3-(4-(6-(N-((1r,4r)-4-(etil(metil)carbamoil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)fenil)propanoico
366	12 + 14	14.52	E	560.1992 (M+H+)		Ácido 3-(4-(3-cloro-6-(N-((1r,4r)-4-(etil(metil)carbamoil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)fenil)propanoico
367	12 + 14	15.98	E	574.2145 (M+H+)		3-(4-(3-cloro-6-(N-((1r,4r)-4-(etil(metil)carbamoil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)fenil)propanoato de metilo
368	12	15.59	E	502.275 (M+H+)		2-ciclopropil- <i>N</i> -((1r,4r)-4-(3-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
369	12	15.75	E	584.2583 (M+H+)		3-(6-(N-((1r,4r)-4-(2-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)propanoato de etilo
370	12	14.02	E	556.2274 (M+H+)		Ácido 3-(6-(N-((1r,4r)-4-(2-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)propanoico
371	12 + 14	16.8	E	618.2193 (M+H+)		3-(3-cloro-6-(N-((1r,4r)-4-(2-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)propanoato de etilo
372	12 + 14	14.48	E	590.1885 (M+H+)		Ácido 3-(3-cloro-6-(N-((1r,4r)-4-(2-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)propanoico
373	11 + 14	16.95	E	500.1762 (M+H+)		3-cloro-2-fenil- <i>N</i> -((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida

# ES 2 641 833 T3

Ej,	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
374	12 + 14	16.96	E	515 (M+H+)		3-cloro-1-metil-2-fenil- <i>N</i> -( <i>(1r,4r)</i> -4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
375	11	15.29	E	466.2153 (M+H+)		2-fenil- <i>N</i> -( <i>(1r,4r)</i> -4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
376	12	15.78	E	480.2313 (M+H+)		1-metil-2-fenil- <i>N</i> -( <i>(1r,4r)</i> -4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
377	12	14.88	E	510.2417 (M+H+)		( <i>1r,4S</i> )-4-(2-ciclopropil-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)- <i>N</i> -( <i>(S</i> )-2-metoxi-1-feniletil)ciclohexanocarboxamida
378	12	15.64	E	538.2727 (M+H+)		<i>N</i> -( <i>(1r,4r)</i> -4-(3-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
380	12 + 16	11.62	E	538.2061 (M+H+)		3-ciano-2-ciclopropil-1-metil- <i>N</i> -( <i>(1R,4r)</i> -4-(( <i>R</i> )-3-(trifluorometil) piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
381	12 + 16	14.01	E	469.2205 (M+H+)		3-ciano-2-ciclopropil-1-metil- <i>N</i> -( <i>(1r,4r)</i> -4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
382	12 + 16				1H RMN (400 MHz, ACETONITRILo- <i>d</i> 3) d ppm 0.93 - 1.74 (m, 21 H) 1.99 - 4.78 (m, 6 H) 3.90 (s, 3 H) 5.58 (d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H) 7.59 - 7.75 (m, 2 H) 7.99 (d, <i>J</i> =1.77 Hz, 1 H)	3-ciano-2-ciclopropil-1-metil- <i>N</i> -( <i>1S,4r</i> )-4-(( <i>S</i> )-2-metilpiperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
383	11 + 14	16.42	E	558.2183 (M+H+)		3-cloro- <i>N</i> -( <i>(1r,4r</i> )-4-(3-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
384	12 + 14	16.48	E	572.235 (M+H+)		3-cloro- <i>N</i> -( <i>(1r,4r</i> )-4-(3-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida

# ES 2 641 833 T3

Ej,	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
386	12	16.91	E	646.2753 (M+H+)		3-(4-(6-(N-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(2-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)fenil)propanoato de metilo
387	12	15.81	E	632.257 (M+H+)		Ácido 3-(4-(6-(N-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(2-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)fenil)propanoico
389	12 + 16				1H RMN (400 MHz, ACETONITRILo-d3) d ppm 1.02 - 1.45 (m, 8 H) 1.58 - 1.73 (m, 4 H) 1.75 - 2.66 (m, 6 H) 2.94 - 3.66 (m, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 4.52 - 4.79 (m, 1 H) 5.57 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.63 - 7.75 (m, 2 H) 7.99 (s, 1 H)	3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-N-((1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>R</i> )-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
390	12 + 16	15.87	E	511.2741 (M+H+)		N-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(2- <i>tert</i> -butilpirrolidin-1-carbonil)ciclohexil)-3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
392	12	15.64	E	632.2646 (M+H+)		Ácido 3-(4-(6-(N-((1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>R</i> )-2-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)fenil)propanoico
393	12	15.64	E	632.2621 (M+H+)		Ácido 3-(4-(6-(N-((1 <i>s</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-2-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)fenil)propanoico
394	12				1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.92 (d, 3 H), 1.07 (d, 3 H), 1.10 - 1.13 (m, 4 H), 1.47 - 1.58 (m, 2 H), 1.60 - 1.66 (m, 2 H), 2.30 - 2.42 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H, rotamer), 2.76 (s, 3 H, rotamer), 2.81 - 2.92 (m, 1 H), 4.05 - 4.11 (m, 1 H, rotamer), 4.53 - 4.60 (m, 1 H, rotamer), 7.18 (br s, 1 H), 7.41 - 7.45 (m, 1 H), 7.47 - 7.50 (d, 1 H), 7.57 - 7.68 (m, 3 H), 7.76 (s, 1 H), 10.50 (br s, 1 H), 12.50 (br s, 1 H)	3-(4-(6-(N-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(2- <i>tert</i> -butilpirrolidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)fenil)propanoato de metilo

ES 2 641 833 T3

Ej,	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
395	12	16.44	E	594.3019 (M+H+)		Ácido 3-(4-(6-(N-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(2- <i>tert</i> -butilpirrolidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)fenil)propanoico
396	12	16.19	E	566.267 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) d ppm 0.64 - 0.88 (m, 2H) 0.96 (s, 3H) 1.15 - 1.21 (m, 2 H) 1.25 (s, 3 H) 1.32 - 1.45 (m, 3 H) 1.67 - 2.15 (m, 6 H) 2.85 - 3.20 (m, 1 H) 3.65 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.25 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 4.85 (d, J=9.22 Hz, 1 H) 6.18 (s, 1 H) 7.01 - 7.17 (m, 2 H) 7.19 - 7.30 (m, 5 H) 7.39 - 7.66 (m, 2 H) 7.85 (s, 1 H)	3-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-(2-ciclopropil-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamido)-2,2-dimetil-3-fenilpropanoato de metilo
397	12				1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) d ppm 1.03 - 1.73 (m, 8 H) 1.78 - 2.07 (m, 4 H) 2.36 (t, J=7.83 Hz, 2 H) 2.26 - 2.39 (m, 1 H) 2.85 (t, J=7.83 Hz, 2 H) 2.88 - 3.01 (m, 1 H) 3.45 - 3.66 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 4.63 - 5.05 (m, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 7.38 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.48 - 7.57 (m, 4 H) 7.71 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H)	Ácido 3-(4-(1-metil-6-(N-((1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>R</i> )-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1 <i>H</i> -indol-2-il)fenil)propanoico
399	12	16.73	E	594.3023 (M+H+)		Ácido 3-(4-(6-(N-((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-2- <i>tert</i> -butilpirrolidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)fenil)propanoico
400	12				1H RMN (400 MHz, ACETONITRILo- <i>d</i> 3) d ppm 0.80 - 0.88 (m, 9 H) 1.08 - 2.22 (m, 12 H) 2.30 - 2.42 (m, 1 H) 2.68 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 2.97 (t, J=7.83 Hz, 2 H) 3.02 - 3.14 (m, 1 H) 3.26 - 3.36 (m, 1 H) 3.56 - 3.67 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 4.05 - 4.13 (m, 1 H) 5.47 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 7.41 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.49 - 7.58 (m, 3 H) 7.72 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.95 - 8.01 (m, 1 H)	Ácido 3-(4-(6-(N-((1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>R</i> )-2- <i>tert</i> -butilpirrolidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)fenil)propanoico
401	12 + 16	13.03	E	485.2216 (M+H+)		3-ciano-2-ciclopropil-1-metil- <i>N</i> -(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida

# ES 2 641 833 T3

Ej,	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
402	12	14.71	E	496.2259 (M+H+)		<i>N</i> -( <i>(1r,4r)</i> -4-(1,4-oxazepano-4- carbonil)ciclohexil)-1-metil-2- fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
403	12	15.38	E	538.2623 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 0.69 - 0.95 (m, 1 H) 1.08 - 1.30 (m, 10 H) 1.32 - 1.44 (m, 2 H) 1.63 - 1.77 (m, 2 H) 1.86 - 2.06 (m, 3 H) 2.22 - 2.48 (m, 2 H) 2.63 - 2.96 (m, 1 H) 3.03 - 3.23 (m, 1 H) 3.75 - 3.80 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.26 (d, J=4.55 Hz, 1 H) 4.51 - 4.79 (m, 1 H) 6.63 (s, 2 H) 7.38 - 7.62 (m, 7 H) 7.72 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H)	<i>N</i> -( <i>(1R,4r)</i> -4-(( <i>R</i> )-3-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1- carbonil)ciclohexil)-1-metil-2- fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
404	12	15.37	E	538.2724 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 1.13 - 1.3 (m, 6 H) 1.37 - 1.49 (m, 5 H) 1.5 - 1.73 (m, 4 H) 1.81 - 2.00 (m, 3 H) 2.24 - 2.51 (m, 2 H) 2.64 - 2.99 (m, 1 H) 3.11 (qd, J=7.28, 4.93 Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.8-4.2 (m, 1 H) 4.35 (br. s., 1 H) 4.57-4.75 (m, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.37 - 7.53 (m, 6 H) 7.58 (dd, J=8.34, 1.26 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H)	<i>N</i> -( <i>(1S,4r)</i> -4-(( <i>S</i> )-3-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1- carbonil)ciclohexil)-1-metil-2- fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
405	12	16.33	E	494.2471 (M+H+)		1-metil- <i>N</i> -( <i>(1S,4r)</i> -4-(( <i>S</i> )-2-metilpiperidin-1- carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
406	12	13.18	E	521.2603 (M+H+)		<i>N</i> -( <i>(1r,4r)</i> -4-(4-ciclopropilpiperazin-1- carbonil)ciclohexil)-1-metil-2- fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
407	12	16.67	E	602.2722 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 1.07 (s, 3 H) 1.10 - 1.23 (m, 2 H) 1.29 (s, 3 H) 1.32 - 1.49 (m, 2 H) 1.73 - 2.12 (m, 4 H) 3.00 - 3.26 (m, 1 H) 3.63 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 4.29 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 4.85 (d, J=9.22 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.08 - 7.18 (m, 3 H) 7.19 - 7.25 (m, 3 H) 7.43 - 7.64 (m, 7 H) 7.71 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H)	2,2-dimetil-3-(( <i>1r,4S</i> )-4-(1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamido)-3-fenilpropanoato de ( <i>S</i> )-metilo
408	12	15.42	E	510.2427 (M+H+)		<i>N</i> -( <i>(1R,4r)</i> -4-(( <i>R</i> )-2-(metoximetil)pirrolidin-1- carbonil)ciclohexil)-1-metil-2- fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida

ES 2 641 833 T3

Ej,	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
409	12	14.91	E	552.2505 (M+H+)		Ácido (S)-3-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-(2-ciclopropil-1- metil-1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamido)ciclohexanocarboxamido)-2,2-dimetil-3-fenilpropanoico
410	12				1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) d ppm 0.86 - 1.71 (m, 17 H) 2.24-2.40 (m, 3 H) 2.42 - 4.74 (m, 6 H) 3.81 (s, 3 H) 6.64 (s, 1 H) 7.37 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.46 - 7.59 (m, 4 H) 7.70 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=0.51 Hz, 1 H)	Ácido 3-(4-(1-metil-6-( <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-((S)-2-metilpiperidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1 <i>H</i> -indol-2- <i>il</i> )fenil)propanoico
411	12	15.86	E	588.2 (M+H+)		Ácido (S)-2,2-dimetil-3-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-(1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamido)ciclohexanocarboxamido)-3-fenilpropanoico
412	12	13.25	E	509.2568 (M+H+)		<i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-((S)-2,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
413	12 + 16	12.73	E	485.2203 (M+H+)		3-ciano-2-ciclopropil-1-metil- <i>N</i> -(1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>R</i> )-3-metilmorfolina-4- carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
414	12 + 16	12.73	E	485.2201 (M+H+)		3-ciano-2-ciclopropil-1-metil- <i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-((S)-3-metilmorfolina-4- carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
415	12 + 16				1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) d ppm 0.87 - 1.73 (m, 17 H) 2.25 - 2.43 (m, 3 H) 2.82 - 3.07 (m, 3 H) 3.10 - 4.77 (m, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 7.49 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.60 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.70 - 7.79 (m, 2 H) 7.86 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H)	Ácido 3-(4-(3-ciano-1-metil-6-( <i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-((S)-2-metilpiperidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1 <i>H</i> -indol-2- <i>il</i> )fenil)propanoico
416	12 + 16				1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) d ppm 0.88 - 1.73 (m, 17 H) 2.29 - 2.46 (m, 3 H) 2.80 - 3.05 (m, 3 H) 3.19-4.74(m,3H)3.73(s,3H) 7.40 - 7.53 (m, 4 H) 7.58 - 7.66 (m, 2 H) 7.70 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H)	Ácido 3-(4-(3-cloro-1-metil-6-( <i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-((S)-2-metilpiperidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1 <i>H</i> -indol-2- <i>il</i> )fenil)propanoico

# ES 2 641 833 T3

Ej,	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
417	12 + 16				1H RMN (400 MHz, ACETONITRILo-d3) d ppm 1.03 - 1.43 (m, 14 H) 1.54 - 1.72 (m, 4 H) 1.85 - 2.48 (m, 3 H) 2.64 (dd, J=13.14, 10.86 Hz, 1 H) 2.97 - 3.10 (m, 1 H) 3.31 - 3.49 (m, 2 H) 3.69 (d, J=13.14 Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.26 (d, J=13.39 Hz, 1 H) 5.59 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.63 - 7.74 (m, 2 H) 7.98 - 8.01 (m, 1 H)	3-ciano-2-ciclopropil-N-((1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
418	12 + 16	13.32	E	499.2393 (M+H+)		3-ciano-2-ciclopropil-N-((1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>R</i> )-2-(metoximetil)pirrolidin-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
419	12	15.48	E	510.2407 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 1.19 (dd, J=13.71, 6.25 Hz, 6 H) 1.63 - 1.72 (m, 2 H) 1.89 - 2.04 (m, 3 H) 2.20 - 2.41 (m, 2 H) 2.68 - 2.82 (m, 2 H) 3.12 (dd, J=11.24, 4.04 Hz, 1 H) 3.48 (dd, J=6.51, 4.36 Hz, 3 H) 3.52 - 3.61 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.26 - 4.47 (m, 2 H) 6.63 (s, 1 H) 7.41 - 7.56 (m, 6 H) 7.56 - 7.62 (m, 1 H) 7.72 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H)	N-((1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
420	12	15.54	E	538.2354 (M+H+)		1-((1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )-4-(1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)pirrolidin-2-carboxilato de ( <i>R</i> )-etilo
421	12 + 16				1H RMN (400 MHz, ACETONITRILo-d3) d ppm 1.01 - 1.74 (m, 15 H) 2.02 - 2.15 (m, 1 H) 2.28 - 2.41 (m, 1 H) 2.81 - 4.44 (m, 8 H) 3.90 (s, 3 H) 5.57 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.57 - 7.76 (m, 2 H) 7.95 - 8.03 (m, 1 H)	3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-N-((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
422	12	13.7	E	460.2277 (M+H+)		2-ciclopropil-1-metil-N-((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
423	12	15.9	E	546.1 (M+H+)		(1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-N-(( <i>S</i> )-2-metoxi-1-feniletil)-4-(1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida

# ES 2 641 833 T3

Ej,	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
424	12	16.45	E	538.2736 (M+H+)		N((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(2,2-dietilmorfolina-4- carbonil)ciclohexil)-1-metil-2- fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
425	12	14.97	E	496.2268 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d2) d ppm 0.93-1.25(m,6H)1.49(s,3H) 1.80 (m, 2 H) 2.12 - 2.25 (m, 1 H) 2.78 - 2.91 (m, 1 H) 2.92 - 3.09 (m, 1 H) 3.19 - 3.34 (m, 2 H) 3.40 (d, J=11.12 Hz, 1 H) 3.54 (d, J=11.24 Hz, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 4.29 - 4.45 (m, 2 H) 6.56 (s, 1 H) 7.31 - 7.50 (m, 7 H) 7.60 - 7.69 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H)	1-metil- <i>N</i> ((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-metilmorfolina-4- carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
426	12 + 14	15.23	E	494.1878 (M+H+)		3-cloro-2-ciclopropil-1-metil- <i>N</i> ((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-metilmorfolina-4- carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
427	12				1H RMN (400 MHz, ACETONITRILo-d3) d ppm 1.02 - 1.75 (m, 11 H) 2.30 - 2.44 (m, 1 H) 2.68 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 2.78 - 4.46 (m, 8 H) 3.01 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 5.49 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.41 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.50 - 7.59 (m, 3 H) 7.72 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.95 - 8.01 (m, 1 H)	Ácido 3-(4-(1-metil-6-( <i>N</i> ((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-metilmorfolina-4- carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1 <i>H</i> -indol-2-il)fenil)propanoico
428	12 + 14				1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.96 - 1.75 (m, 11 H) 2.24 - 2.41 (m, 3 H) 2.78 - 3.00 (m, 3 H) 3.12 - 4.39 (m, 7 H) 3.75 (s, 3 H) 7.40 - 7.53 (m, 4 H) 7.60 - 7.67 (m, 2 H) 7.72 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H)	Ácido 3-(4-(3-cloro-1-metil-6-( <i>N</i> ((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-metilmorfolina-4- carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1 <i>H</i> -indol-2-il)fenil)propanoico
429	12 + 16	15.66	E	619.2946 (M+H+)		Ácido 3-(4-(6-( <i>N</i> ((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-2- <i>tert</i> -butilpirrolidin-1- carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-3-ciano-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)fenil)propanoico

# ES 2 641 833 T3

Ej,	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
430	12 + 16				1H RMN (400 MHz, ACETONITRILo-d3) d ppm 0.77 - 0.94(m,9H)1.11-2.26(m,12H) 1.22 - 1.23 (m, 1 H) 2.31 - 2.44 (m, 1 H) 2.71 (t, <i>J</i> =7.83 Hz, 2 H) 3.02 (t, <i>J</i> =7.58 Hz, 2 H) 3.06 - 3.14 (m, 1 H) 3.30 - 3.37 (m, 1 H) 3.55 - 3.68 (m, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 3.97 - 4.13 (m, 1 H) 5.62 (d, <i>J</i> =7.58 Hz, 1 H) 7.52 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 2 H) 7.60 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 2 H) 7.77 (dd, <i>J</i> =8.34, 1.26 Hz, 1 H) 7.86 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.08 - 8.14 (m, 1 H)	Ácido 3-(4-(6-( <i>N</i> -(1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>R</i> )-2- <i>tert</i> -butilpirrolidin-1- carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-3- ciano-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2- il)fenil)propanoico
431	12	15.32	E	559.2482 (M+H+)		1-metil-2-fenil- <i>N</i> -(1 <i>r</i> -4 <i>r</i> )-4-(4-(pirimidin-2-il) piperazin-1- carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamida
432	12	14.42	E	496.2266 (M+H+)		<i>N</i> -(1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>R</i> )-2-(hidroximetil)pirrolidin-1- carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamida
433	12	13.88	E	482.2 (M+H+)		<i>N</i> -(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(3-hidroxipirrolidin-1- carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamida
434	12	15.99	E	524.2575 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 0.64 (d, <i>J</i> =6.82 Hz, 2 H) 0.73 (d, <i>J</i> =6.82 Hz, 1 H) 0.89 (d, <i>J</i> =6.57 Hz, 2 H) 0.92 - 1.00 (d, <i>J</i> =6.57, 1 H) 1.10 - 1.34 (m, 4 H) 1.55 - 1.65 (m, 4 H) 2.11 - 2.15 (m, 1 H) 2.92 (d, <i>J</i> =4.29 Hz, 1 H) 3.11 - 3.28 (m, 4 H) 3.59 (s, 1 H) 3.69 - 3.79 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 3.85 - 3.95 (m, 1 H) 4.03 - 4.17 (m, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 7.44 - 7.60 (m, 5 H) 7.61 - 7.68 (m, 2 H) 7.73 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H)	<i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> -4-(( <i>S</i> )-3-isopropilmorfolina-4- carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamida
435	12	14.79	E	510.2427 (M+H+)		(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> - indol-6-sulfonamido)- <i>N</i> -(2-oxoazepan-3-il)ciclohexanocarboxamida
436	12	14.3	E	526.2369 (M+H+)		2-(4-(metoximetil)fenil)- <i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-metilmorfolina-4- carbonil)ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamida

Ej,	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
437	12				1H RMN (400 MHz, ACETONITRILo-d3) d ppm 1.07 - 1.77 (m, 11 H) 2.31 - 2.45 (m, 1 H) 2.81 - 4.46 (m, 8 H) 3.42 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 4.54 (s, 2 H) 5.51 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 6.73 (s, 1 H) 7.51 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.54 - 7.66 (m, 3 H) 7.75 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.97 - 8.03 (m, 1 H)	2-(4-(metoximetil)fenil)-1-metil-N ((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4- carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida
438	12				1H RMN (400 MHz, ACETONITRILo-d3) d ppm 0.61 - 1.03 (m, 6 H) 1.11 - 1.73 (m, 9 H) 2.13-4.24(m,9H)3.39(s,3H) 3.81 (s, 3 H) 4.51 (s, 2 H) 5.46 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.45 - 7.60 (m, 5 H) 7.71 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H)	N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil) ciclohexil)-2-(4-(metoximetil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida
439	12	16.19	E	574.2735 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d2) d ppm 0.72(s,3H)0.97(s, 3 H) 1.10-1.30 (m, 2 H) 1.31 - 1.53 (m, 2 H) 1.69 - 1.97 (m, 5 H) 2.05 (tt, J=12.03, 3.51 Hz, 1 H) 3.01 - 3.23 (m, 2 H) 3.35 - 3.50 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 4.42 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 4.83 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 6.86 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.18 - 7.41 (m, 5 H) 7.43 - 7.65 (m, 6 H) 7.76 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H)	(1r,4S)-N-((S)-3-hidroxi-2,2-dimetil-1-fenilpropil)-4-(1- metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
440	12				1H RMN (400 MHz, ACETONITRILo-d3) d ppm 0.97 - 1.82 (m, 11 H) 2.28 - 2.42 (m, 1 H) 2.80 - 4.47 (m, 8 H) 3.80 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 5.50 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 7.01 - 7.19 (m, 2 H) 7.47 - 7.61 (m, 3 H) 7.70 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.92 - 8.02 (m, 1 H)	2-(4-metoxifenil)-1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4- carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida
441	12				1H RMN (400 MHz, ACETONITRILo-d3) d ppm 0.63 - 1.01 (m, 6 H) 1.09 - 1.74 (m, 8 H) 2.24 - 3.38 (m, 6 H) 3.47 - 4.23 (m, 4 H) 3.78 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 5.49 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.58 (d, J=0.76 Hz, 1 H) 7.03 - 7.10 (m, 2 H) 7.47 - 7.55 (m, 3 H) 7.68 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.92 - 7.96 (m, 1H)	N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil) ciclohexil)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida

# ES 2 641 833 T3

Ej.	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
442	12	15.32	E	510.2425 (M+H+)	1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d2) d ppm 1.03 (s, 3 H) 1.09 (s, 3 H) 1.29 - 1.51 (m, 5 H) 1.51 - 1.68 (m, 2 H) 1.72- 1.88 (m, 2 H) 2.10-2.38 (m, 1 H) 2.91 - 3.06 (m, 1 H) 3.11 (s, 1 H) 3.23 (s, 1 H) 3.28 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 3.34 (s, 1 H) 3.38 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 4.32 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 7.32 - 7.54 (m, 6 H) 7.59- 7.71 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H)	<i>N</i> -(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(2,2-dimetilmorfolina-4-carbonil) ciclohexil)-1-metil-2- fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
443	12	15.36	E	524.2579 (M+H+)		<i>N</i> -(1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>R</i> )-2-(2-hidroxipropan-2- il)pirrolidin-1- carbonil) ciclohexil)-1-metil-2- fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
444	12	14.74	E	540.2524 (M+H+)		2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1-metil- <i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-metilmorfolina-4- carbonil) ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
445	11	14.58	E	526.2351 (M+H+)		(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -( <i>R</i> )-1-ciclopropil-2- hidroxietil)-4-(2-(4- metoxifenil)-1-metil-1 <i>H</i> - indol-6- sulfonamido) ciclohexanocarboxamida
446	12	13.18	E	460.2246 (M+H+)		(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )-4-(2-ciclopropil-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)- <i>N</i> -( <i>R</i> )-1-ciclopropil-2- hidroxietil) ciclohexanocarboxamida
447	12	16.13	E	598.4 (M+H+)		<i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> -4-(( <i>S</i> )-3-isopropilmorfolina-4-carbonil) ciclohexil)-2-(4-(2- metoxietoxi)fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
448	12	15.22	E	570.3 (M+H+)		2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1- metil- <i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-metilmorfolina-4-carbonil) ciclohexil)-1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamida
449	12	14.83	E	570.3 (M+H+)		(1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )- <i>N</i> -( <i>S</i> )-1-ciclopropil-2-hidroxietil)-4-(2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6- sulfonamido) ciclohexanocarboxamida

ES 2 641 833 T3

Ej.	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
450	12	15.54	E	584.3 (M+H <sup>+</sup> )		<i>N</i> -(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(2,2-dimetilmorfolina-4-carbonil) ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
451	12	15.78	E	598.4 (M+H <sup>+</sup> )		<i>N</i> -(1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>R</i> )-2-(2-hidroxipropan-2-il)pirrolidin-1-carbonil) ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
452	12	16.4	E	608.3 (M+H <sup>+</sup> )		(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -( <i>R</i> )-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
453	12	15.8	E	582.3 (M+H <sup>+</sup> )		(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )-4-(2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)- <i>N</i> -( <i>R</i> )-1,1,1-trifluoropropan-2-il)ciclohexanocarboxamida
454	12	16.2	E	552.2514 (M+H <sup>+</sup> )		<i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil) ciclohexil)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
455	12	15.45	E	552.252 (M+H <sup>+</sup> )		<i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil) ciclohexil)-2-(4-(metoximetil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
456	12	15.81	E	566.2681 (M+H <sup>+</sup> )		<i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil) ciclohexil)-2-(4-(metoximetil)fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
457	12	16.18	E	580.2839 (M+H <sup>+</sup> )		<i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil) ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
458	12	14.88	E	486.2431 (M+H <sup>+</sup> )		2-ciclopropil- <i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil) ciclohexil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida

ES 2 641 833 T3

Ej,	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
459	12	15.55	E	470.2475 (M+H <sup>+</sup> )		(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(2-ciclopropil-1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)- <i>N</i> -(diciclopropilmetil)ciclohexanocarboxamida
460	11	16.18	E	568.2821 (M+H <sup>+</sup> )		<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
461	11 + 14	17.38	E	602.2436 (M+H <sup>+</sup> )		3-cloro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
462	11	14.94	E	482.3 (M+H <sup>+</sup> )		<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
463	11	15.93	E	510.2 (M+H <sup>+</sup> )		<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
464	11	15.27	E	496.3 (M+H <sup>+</sup> )		<i>N</i> -((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(2,2-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
465	11	15.52	E	510.4 (M+H <sup>+</sup> )		<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>R</i> )-2-(2-hidroxipropan-2-il)pirrolidin-1-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
466	11	14.48	E	509.3 (M+H <sup>+</sup> )		(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )- <i>N</i> -(2-oxoazepan-3-il)-4-(2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
467	11 + 14	16.05	E	516.3, 518.2 (M+H <sup>+</sup> )		3-cloro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
468	11 + 14	16.93	E	544.3, 546.3 (M+H <sup>+</sup> )		3-cloro- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida

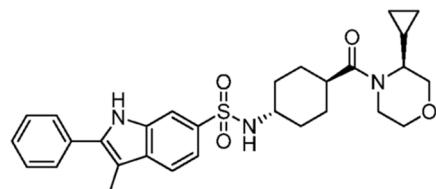
# ES 2 641 833 T3

Ej,	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
469	11 + 14	16.37	E	530.3, 532.2 (M+H <sup>+</sup> )		3-cloro-N-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(2,2-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
470	11	15.48	E	566.2665 (M+H <sup>+</sup> )		<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
471	11 + 14	16.74	E	600.2277 (M+H <sup>+</sup> )		3-cloro-N-((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
472	11	15.21	E	508.1 (M+H <sup>+</sup> )		<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
473	12	15.77	E	608.2775 (M+H <sup>+</sup> )		metil 3-(4-(6-( <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)fenil)propanoate
474	11 + 14	16.39	E	542.1, 544.0 (M+H <sup>+</sup> )		3-cloro-N-((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
475	11	14.86	E	496.1 (M+H <sup>+</sup> )		<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
476	12	14.51	E	594.262 (M+H <sup>+</sup> )		Ácido 3-(4-(6-( <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)fenil)propanoico
477	11 + 14	16.19	E	530.1, 532.0 (M+H <sup>+</sup> )		3-cloro-N-((1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida

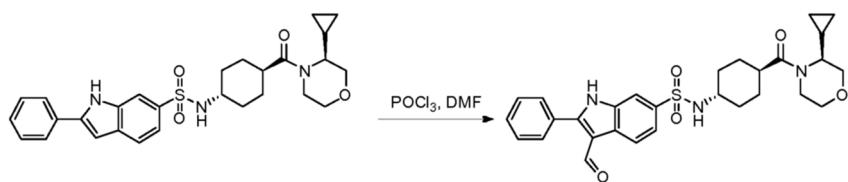
# ES 2 641 833 T3

Ej,	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
478	11 + 14	17.26	E	594.3, 596.3 (M+H <sup>+</sup> )		(1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-(3-cloro-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)- <i>N</i> -( <i>(S</i> )-3-hidroxi-2,2-dimetil-1-fenilpropil)ciclohexanocarboxamida
479	12	15.99	E	522.4 (M+H <sup>+</sup> )		<i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
480	11 + 14	16.86	E	586.2123 (M+H <sup>+</sup> )		3-cloro- <i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(metoximetil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
481	11	15.75	E	522.2402 (M+H <sup>+</sup> )		<i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2- <i>o</i> -toluil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
482	11	15.04	E	496.225 (M+H <sup>+</sup> )		<i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2- <i>o</i> -toluil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
483	11	15.59	E	593.5 (M+H <sup>+</sup> )		6-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptane-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo
484	12+17	17.26	E	594.3, 596.3 (M+H <sup>+</sup> )		Ácido 3-(4-(6- <i>N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -indol-2-il)fenil)propanoico
485	11 + 14	15.71	E	600.3, 602.3 (M+H <sup>+</sup> )		<i>N</i> -(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carbonil)ciclohexil)-3-cloro-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida
486	12	15.33	E	510.1 (M+H <sup>+</sup> )		1- <i>etil-N</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>S</i> )-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-6-sulfonamida

Ej.	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
487	34	14.08	E	558.1 (M+H <sup>+</sup> )		3-(5-(N-((1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-(( <i>R</i> )-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)propanoato de etilo
670	7	7.776	D	456.23 (M+H <sup>+</sup> )		(1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-hidroxi-1-feniletil)-4-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
671	7			456.23 (M+H <sup>+</sup> )		(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-2-hidroxi-1-feniletil)-4-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
672	7	6.923	D	447.24 (M+H <sup>+</sup> )		(1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-oxoazepan-3-il)ciclohexanocarboxamida
673	7	10.64	E	470.16 (M+H <sup>+</sup> )		(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-3-hidroxi-1-fenilpropil)-4-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
674	7	8.928	D	470.16 (M+H <sup>+</sup> )		(1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2-metoxi-1-feniletil)-4-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
679	7	8.704	D	484.13 (M+H <sup>+</sup> )		(1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-3-metoxi-1-fenilpropil)-4-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida

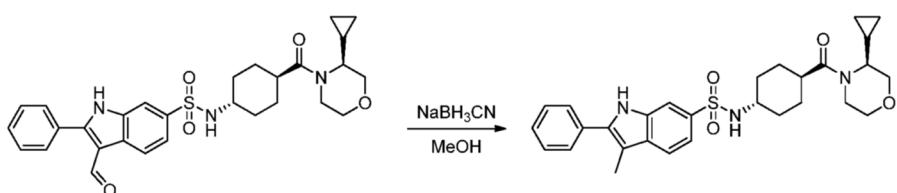
**Ejemplo 686**Preparación de *N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-3-metil-2-fenil-1*H*-indol-6-sulfonamida

- 5 Etapa 1. Preparación de *N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-3-formil-2-fenil-1*H*-indol-6-sulfonamida



Se añadió oxícloruro de fósforo (0.5 mL, 823 mg, 5.36 mmol) a DMF (1.5 mL) a 0°C. Se añadió a esta mezcla 50 mg (0.098 mmol) de N-((1S,4r)-4-((S)-3-cyclopropylmorpholino-4-carbonil)cyclohexyl)-2-fenyl-1H-indol-6-sulfonamida (preparado usando el procedimiento descrito para el esquema 12) en una porción como una solución en 1.5 mL de DMF. La reacción se calentó a 45°C durante 45 minutos, y después se vertió en hielo con agitación. A esta mezcla se añadió una solución saturada de acetato de sodio y se continuó la agitación durante 30 minutos. La solución se extrajo luego con acetato de etilo y la fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a vacío para proporcionar un producto crudo que se usó como tal en la siguiente etapa.

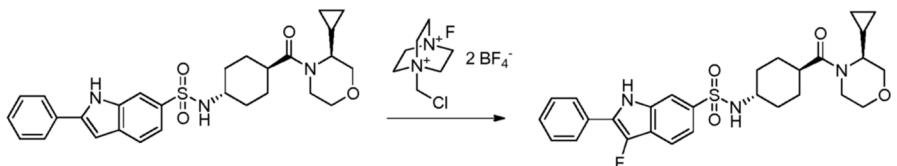
5 Etapa 2. Preparación de N-((1S,4r)-4-((S)-3-cyclopropylmorpholino-4-carbonil)cyclohexyl)-3-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida



10 El producto crudo de la etapa anterior se disolvió en metanol y se añadió cianoborohidruro de sodio en una porción con agitación. 1 N acuoso se añadió clorhidrato para ajustar el pH de la solución a aproximadamente 3. La solución resultante se agitó durante 1 hora, después de lo cual la mezcla se concentró a vacío. El residuo se suspendió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se concentró y se purificó adicionalmente mediante HPLC para proporcionar 8 mg del producto deseado.

### Ejemplo 687

Preparación de N-((1S,4r)-4-((S)-3-cyclopropylmorpholino-4-carbonil)cyclohexyl)-3-fluoro-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida



20 N-((1S,4r)-4-((S)-3-cyclopropylmorpholino-4-carbonil)cyclohexyl)-2-fenyl-1H-indol-6-sulfonamida (50 mg, 0.098 mmol, preparada usando el procedimiento descrito para el esquema 12) se disolvió en DMSO (2 mL) y acetonitrilo (2 mL). La solución se enfrió a 0°C y se añadieron 0.5 eq. de reactivo Selectfluor. Despues de la adición, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agente de arilación adicional hasta que se consumió la mitad del material de partida. La reacción se agitó durante la noche y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC para proporcionar 6.1 mg del producto purificado.

25 Los compuestos de la Tabla siguiente se prepararon por el método indicado en la columna denominada "Esquema Sintético" que corresponde a un esquema sintético mostrado en la sección denominada "Método de Preparación".

ES 2 641 833 T3

Ej,	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
686	12+686	15.73	E	521.67 (M+) 522.3 (M+H)+		N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil) ciclohexil)-3-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida
687	12+687	13.11	E	525.63 (M+)		N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil) ciclohexil)-3-fluoro-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida
688	12+17	15.46	E	568.28 (M+H)+	1 H RMN (400 MHz, <sup>1</sup> ACETONITRILo-d3) d ppm 0.87 (d, 3H, 1H) 1.41 (m, 7H) 1.42 - 1.66 (m, 4H) 2.16 (s, 3H) 2.22 - 2.33 (m, 1H) 2.86 (t, J=6.69 Hz, 2H) 2.93 - 3.03 (m, 1H) 3.23 (s, 3H) 3.57 (t, J=6.69 Hz, 2H) 3.58 (s, 3H) 3.20 - 4.40 (m, 7H) 5.39 (d, J=7.58 Hz, 1H) 7.29 - 7.35 (m, 4H) 7.46 (dd, J=8.34, 1.52 Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.08 Hz, 1H) 7.84 (d, J=1.01 Hz, 1H)	2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1,3-dimetil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida
689	34	12.87	E	515.64 (M+) 516.3 (M+H)+		(1 <sup>r,4R</sup> )-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(3-(3-hidroxipropil)-1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida
690	34	12.81	E	529.62 (M+) 530.3 (M+H)+		Acido 3-(5-(N-((1R,4r)-4-((R)-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)ciclohexil) sulfamoil)-1-metil-1H-indol-3-il)propanoico
691	12+17	15.92	E	580.28 (M+H)+		N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil) ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-3-metil-1H-indol-6-sulfonamida

Ej.	Esquema sintético	RT HPLC	Método HPLC	MS	RMN	Nombre
692	7	12.13	E	445.56 (M+) 446.1 (M+H)+		N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil) ciclohexil)-1-metil-1H-indol-5-sulfonamida
693	34	11.57	E	545.69 (M+) 546.3 (M+H)+		3-(5-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil) ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-3-il)propanoato de etilo
694	34	9.83	E	503.65 (M+) 504.3 (M+H)+		N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil) ciclohexil)-3-(3-hidroxipropil)-1-metil-1H-indol-5-sulfonamida
695	34	9.81	E	517.64 (M+) 518.3 (M+H)+		Ácido 3-(5-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil) ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-3-il)propanoico

**Ejemplo 528:** Ensayo enzimático de acetil-CoA carboxilasa

El efecto inhibidor de compuestos sobre la enzima acetil-CoA carboxilasa puede demostrarse utilizando los siguientes procedimientos de ensayo.

- 5 El ADNc que codifica los aminoácidos 144 a 2458 de la acetil-CoA carboxilasa 2 humana (ACC2, nº de acceso GenBank NM\_001093) se clonó en los sitios Sall y NotI de pFastBac1 (Invitrogen, Carlsbad, CA). El plásmido resultante se usó para generar un baculovirus ACC2 recombinante que se amplificó y tituló de acuerdo con los protocolos en el manual del sistema de expresión de baculovirus Bac-to-Bac (Invitrogen). El virus titulado se usó para infectar células Sf9 cultivadas en medio Ex-Cell 420 libre de suero (JRH Biosciences, Lenexa, Kansas). A las 48 horas después de la infección, las células se recogieron y se almacenaron a -80°C hasta la purificación. ACC2 se purificó usando precipitación con sulfato de amonio y cromatografía de intercambio aniónico.
- 10 El ensayo enzimático se llevó a cabo de la siguiente manera: Se añadieron 30 µl de regulador de reacción (HEPES 100 mM, pH 7.5, MgCl<sub>2</sub> 20 mM, citrato de potasio 20 mM, DTT 2 mM) a una placa de microvaloración de 384 pozos seguido de 2 µL del compuesto de ensayo (o el 100% de control de DMSO). La proteína ACC2 (10 µL de una solución de trabajo de 50 nM) se añadió a la placa, que se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se usó una adición de 30 µL de solución de sustrato (50 µM de acetil-CoA, 120 µM de ATP, 2 mM de KHCO<sub>3</sub>) para iniciar las reacciones que se inactivaron con ácido acético al 6% (40 µL). La formación de malonil-CoA catalizada por ACC se detectó mediante LC/MS/MS usando un sistema LC/MS/MS de multiplexación de la serie LX de Cohesive Technologies configurado con cuatro bombas binarias (Agilent Technologies, Palo Alto, CA), un autoamplificador de brazo doble (Leap Technologies; Cary, Carolina del Norte), y un espectrómetro de masas cuadrupolo triple Quattro Micro (Waters, Milford, MA), todos controlados por Aria Software versión 1.5 (Cohesive Technologies, Franklin, MA). Se inyectaron cuatro muestras (20 µL) en cuatro columnas de Phenosphere NEXT C18 de 30x2 mm de 5 µm (Phenomenex, Torrance, CA), eluidas por cuatro bombas separadas, ejecutando gradiéntes idénticos, a través de un colector de conmutación de columna con una salida adaptada al electroaspersor ESI). Malonil-CoA se eluyó con acetato de amonio 5 mM, pH 4.5 (Regulador A) y acetonitrilo al 100% (Regulador B) mediante un gradiente escalonado. Se utilizó argón como gas de colisión y se monitorizaron las siguientes especies mediante detección de MRM: malonil-
- 15
- 20
- 25

# ES 2 641 833 T3

CoA (853.8>346.9), patrón interno (A: [<sup>13</sup>C3]-malonil-CoA, 857>350). El límite inferior de detección es 0.3  $\mu$ M para malonil-CoA en este ensayo.

5 Los compuestos según la invención pueden tener, por ejemplo, valores de IC<sub>50</sub> por debajo de 1000 nM, particularmente por debajo de 100 nM, lo más preferiblemente por debajo de 10 nM. Los Ejemplos de la Tabla siguiente se evaluaron en el ensayo descrito anteriormente, cuyos resultados se recopilan a continuación.

Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> ACC2 ( $\mu$ M)	Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> ACC2 ( $\mu$ M)
12	0.055	369	0.18
13	0.065	370	0.27
14	0.01	371	0.115
15	<0.01	372	0.045
16	0.051	373	0.075
18	0.011	374	0.02
19	0.056	375	0.075
20	<0.01	376	0.095
21	<0.01	377	0.01
22	0.07	378	0.01
23	0.15	379	0.58
25	<0.01	380	0.075
26	0.02	381	0.21
27	<0.01	382	0.095
28	<0.01	383	<0.01
29	<0.01	384	<0.01
30	0.01	385	0.92
31	<0.01	386	0.025
32	0.245	387	<0.01
86	0.075	388	0.11
87	0.1	389	0.015
88	0.05	390	0.01
89	0.02	391	0.76
90	0.26	392	0.115
91	0.03	393	<0.01
92	<0.01	394	0.015
93	0.545	395	<0.01

# ES 2 641 833 T3

94	0.075	396	0.01
95	0.03	397	<0.01
96	0.01	399	0.34
97	<0.01	400	<0.01
102	0.045	401	0.025
106	0.388	402	0.13
115	29.1	403	0.01
116	0.013	404	<0.01
124	0.032	405	0.035
136	0.187	406	0.985
137	0.162	407	<0.01
282	0.018	408	0.02
283	0.256	409	<0.01
284	0.014	410	0.02
285	0.012	411	<0.01
286	0.342	412	0.24
287	0.196	413	0.05
288	0.4	414	0.08
289	0.234	415	<0.01
290	0.028	416	<0.01
291	0.017	417	0.08
292	0.012	418	0.065
293	0.038	419	0.035
294	0.279	420	0.72
295	0.475	421	0.05
296	<0.01	422	0.285
297	0.017	423	0.04
298	0.024	424	0.05
299	0.011	425	0.03
300	0.01	426	0.055
301	<0.01	427	0.015
302	<0.01	428	<0.01

# ES 2 641 833 T3

303	0.575	429	0.075
304	0.18	430	<0.01
305	0.06	431	0.13
306	0.05	432	0.095
307	0.01	433	0.445
308	0.06	434	0.01
309	0.02	435	0.02
310	0.062	436	0.02
311	<0.01	437	0.04
312	0.599	438	<0.01
313	<0.01	439	<0.01
314	0.06	440	0.02
315	0.02	441	<0.01
316	0.11	442	0.04
317	0.025	443	0.03
318	0.515	444	0.02
319	0.025	445	0.015
320	0.085	446	0.365
321	0.25	447	0.025
322	<0.01	448	0.065
323	0.055	449	0.075
324	0.04	450	0.13
325	<0.01	451	0.08
326	0.325	452	0.01
327	<0.01	453	0.165
328	0.055	454	<0.01
329	0.12	455	<0.01
330	3.605	456	<0.01
331	0.025	457	<0.01
332	0.025	458	0.035
333	0.065	459	0.63
334	1.42	460	<0.01

# ES 2 641 833 T3

335	0.025	461	<0.01
336	0.035	462	0.015
337	0.02	463	<0.01
338	0.015	464	0.03
339	0.03	465	0.02
340	0.255	466	0.01
341	0.24	467	<0.01
342	0.135	468	<0.01
343	0.17	469	0.09
344	0.06	470	<0.01
345	0.255	471	<0.01
346	0.265	472	<0.01
347	0.12	473	<0.01
348	0.045	474	<0.01
349	0.1	475	0.015
350	0.47	476	<0.01
351	0.095	477	<0.01
352	<0.01	478	<0.01
353	<0.01	479	0.01
354	<0.01	480	<0.01
355	<0.01	481	0.02
356	0.56	482	0.09
357	0.12	483	0.075
358	0.035	484	<0.01
359	0.095	485	0.043
360	0.035	486	0.075
361	0.01	487	0.091
362	0.075	623	0.56
363	0.12	670	0.066
364	0.14	671	>35

365	0.41	672	0.639
366	0.015	673	0.138
367	0.03	674	0.771
368	0.145	679	0.11

**Ejemplo 529:** Ensayo de HCV

El efecto de los compuestos sobre la infección por VHC se determinó in vitro usando el genoma de células cultivadas (HCVcc) 2a (cepa JFH-1). Se insertó un gen indicador de luciferasa de renilla en el genoma viral, cuya expresión estaba bajo el control de 5'UTR de HCV (JFH-1<sup>luc</sup>). Por tanto, la inhibición de la infección o replicación del VHC puede medirse indirectamente por la reducción de la actividad de la luciferasa en las células. Se cultivó una línea celular de hepatoma adaptada específicamente, Huh 7.5, que permitía una mayor infectividad del VHC in vitro, en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado con 2 mM de L-glutamina, aminoácidos no esenciales 0.1 mM y 10% de inactivación por calor suero bovino fetal. Las células se infectaron con virus JFH-1<sup>luc</sup> a un MOI = 0.01 y se trataron al mismo tiempo con compuestos diluidos en serie. Después de 72 horas, se midieron las actividades de luciferasa en células tratadas con el compuesto usando el Sistema de Ensayo de Renilla Luciferasa (Promega) y se compararon con las de las células control no tratadas. Se generaron curvas de inhibición dependientes de la concentración, a partir de las cuales se calcularon los valores de EC<sub>50</sub>, las concentraciones de compuestos en los que se redujeron las actividades de luciferasa en un 50% con respecto al control no tratado. Paralelamente, la citotoxicidad de los compuestos se determinó midiendo la viabilidad de las células tratadas con el compuesto usando CellTiter 96<sup>®</sup> AQueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega). CC<sub>50</sub> representaba la concentración del compuesto a la que se reducía la viabilidad celular en un 50% en comparación con el control no tratado.

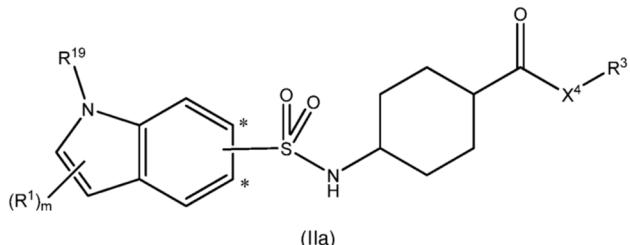
Ejemplo	EC <sub>50</sub> (μM)	CC <sub>50</sub> (μM)
25	0.68	>33
28	0.51	>33
29	2.42	>33
30	0.71	>33
31	0.14	24
431	2.23	>33
458	0.24	>33
459	0.21	26
474	0.029	>67
477	0.04	12
479	1.27	>33
473	0.20	>33
483	0.04	16

Se puede observar que los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de ACC2 y, por tanto, útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por ACC2 tales como los trastornos metabólicos descritos en el presente documento.

5  
10  
15  
20

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, representado por la fórmula IIa:



en la que "<<" indica un carbono en el que el grupo sulfamoyl puede estar unido

5     $X^4$  es  $-NR^4-$  u  $-O-$ ;

$m$  es 0, 1 o 2;

10     $R^1$  puede sustituir un átomo de hidrógeno de cualquier enlace CH en el anillo de indol y, para cada aparición, es independientemente deuterio, hidroxi, nitro, halo, ciano, carboxi, formilo, alquilo C<sub>1-7</sub>, carbociclico C<sub>3-8</sub>, alquenilo C<sub>2-7</sub>, alquinilo C<sub>2-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquiltio C<sub>1-7</sub>, C<sub>3-8</sub> cicloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>6-10</sub> ariloC<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>6-10</sub>-ariloxi, amino, N-alquilamino C<sub>1-7</sub>, N,N-di-(alquil C<sub>1-7</sub>) amino, N-C<sub>6-10</sub> arilamino, heterociclico de 3 a 10 miembros, N-(heterociclico de 3 a 10 miembros)amino, (heterociclico de 3 a 10 miembros)oxi, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (heteroaril de 5 a 10 miembros) alquilo C<sub>1-4</sub>, N-heteroarilo (amino de 5 a 10 miembros), heteroariloxi de 5 a 10 miembros, alcanoilo C<sub>1-7</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-7</sub>, alcanoiloxi C<sub>1-7</sub>, alquilamido C<sub>1-7</sub>, arilamido C<sub>6-10</sub>, (heterociclico de 3 a 10 miembros) amido, carbamoilo, N-alquil C<sub>1-7</sub> carbamoilo, N,N-di-(alquil C<sub>1-7</sub>) carbamoilo, alcoxi C<sub>1-7</sub> amido, alquil C<sub>1-7</sub> ureido y arilo C<sub>6-10</sub> ureido, en la que R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>13</sup> seleccionados independientemente; y en el que cuando R<sup>1</sup> comprende un heterociclico o un heteroarilo que comprende uno o más -NH-, el hidrógeno de cada grupo -NH- se puede sustituir independientemente opcionalmente con R<sup>22</sup>; o dos R<sup>1</sup> en el mismo átomo de carbono juntos pueden formar un oxo; o dos R<sup>1</sup> en el mismo átomo de carbono junto con el carbono al que están unidos forman un espiro C<sub>3-8</sub> carbociclico; o dos R<sup>1</sup> en átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un C<sub>3-8</sub> carbociclico condensado o fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>13</sup>; y

15    R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C<sub>1-7</sub>, un C<sub>3-8</sub> carbociclico, un C<sub>3-8</sub> carbociclico C<sub>1-4</sub> alquilo, un C<sub>6-10</sub> ariloC<sub>1-4</sub> alquilo, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, un (5 a 10 miembros heteroaril) alquilo C<sub>1-4</sub>, un heterociclico de 3 a 10 miembros y un (heterociclico de 3 a 10 miembros) alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que R<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>14</sup>; y en el que cuando R<sup>3</sup> comprende un heteroarilo o heterociclico que comprende uno o más -NH-, el hidrógeno de cada grupo -NH- se puede sustituir independientemente opcionalmente con un alquilo C<sub>1-7</sub>;

20    R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclico de 3 a 7 miembros, donde el heterociclico puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>15</sup>; y en el que cuando el heterociclico comprende uno o más -NH-, el hidrógeno de cada grupo -NH- puede sustituirse independientemente opcionalmente con R<sup>16</sup>;

25    R<sup>13</sup>, para cada aparición, es independientemente deuterio, nitro, halo, ciano, hidroxi, carboxi, alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, heterociclico de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, amino, C<sub>1-7</sub> alquilamino, di-(alquil C<sub>1-7</sub>)amino, alcanoilo C<sub>1-7</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-7</sub>, alcanoiloxi C<sub>1-7</sub>, alquilamino C<sub>1-7</sub>, alcoxiamido C<sub>1-7</sub>, carbamoilo, N-alquil C<sub>1-7</sub> carbamoilo, N,N-di-(alquil C<sub>1-7</sub>) carbamoilo, alquilsulfonilo C<sub>1-7</sub>, alquilsulfoniloxylo C<sub>1-7</sub>, alquilsulfonamido C<sub>1-7</sub>, sulfamoylo, N-alquil C<sub>1-7</sub> sulfamoylo, o N,N-di-(alquil C<sub>1-7</sub>) sulfamoylo, donde R<sup>13</sup> es opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>17</sup> seleccionados independientemente; y en el que cuando R<sup>13</sup> es un heterociclico o un heteroarilo que comprende uno o más -NH-, el hidrógeno de cada grupo -NH- puede estar independientemente opcionalmente sustituido con R<sup>20</sup>; o dos R<sup>13</sup> en el mismo átomo de carbono juntos pueden formar un oxo o un espiro C<sub>3-8</sub> carbociclico; o dos R<sup>13</sup> en átomos de carbono adyacentes junto con los carbonos a los que están unidos pueden formar un heterociclico de 3 a 7 miembros que puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>17</sup> y si el heterociclico comprende uno o más grupos -NH-, el hidrógeno de cada grupo -NH- puede sustituirse independientemente opcionalmente con R<sup>20</sup>;

30    R<sup>14</sup>, para cada aparición, es independientemente halo, hidroxi, carboxi, alcoxicarbonilo C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde R<sup>14</sup> puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>24</sup> seleccionados independientemente; o dos R<sup>14</sup> en el mismo átomo

de carbono juntos pueden formar un oxo, un espiro C<sub>3</sub>-carbociclico o un espiro heterociclico de 3 a 7 miembros; o dos R<sup>14</sup> en átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un fenilo que puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>24</sup>;

- 5 R<sup>15</sup>, para cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxi, carboxi, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, carbociclico C<sub>3-8</sub>, fenilo y alcoxicarbonilo C<sub>1-7</sub>; en la que R<sup>15</sup> puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C<sub>1-4</sub>; o dos R<sup>15</sup> en el mismo átomo de carbono forman juntos un oxo o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C<sub>2-8</sub> o un heterociclico de 3 a 10 miembros; o dos R<sup>15</sup> en átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un fenilo fusionado;
- 10 R<sup>16</sup>, para cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub>, carbociclico C<sub>3-8</sub>, alcanoilo C<sub>1-7</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-7</sub>, o heteroarilo de 5 a 10 miembros;
- 15 R<sup>17</sup>, para cada aparición, se selecciona independientemente entre ciano, halo, hidroxi, carboxi, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-7</sub>, di-(alquil C<sub>1-7</sub>) amino, arilamino C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub> alquilamino C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub> carbonilo, alcanoiloxi C<sub>1-7</sub>, heterociclico de 3 a 10 miembros, donde R<sup>17</sup> puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más halo, amino, alquilo C<sub>1-7</sub>, C<sub>1-7</sub>alcoxi, C<sub>1-7</sub>haloalquilo, carboxi o alquilo C<sub>1-7</sub> carbonilo; y en el que cuando R<sup>17</sup> es un heterociclico que comprende uno o más -NH-, el hidrógeno de cada grupo -NH- se puede sustituir independientemente opcionalmente con R<sup>23</sup>; o dos R<sup>17</sup> en el mismo átomo de carbono juntos pueden formar un oxo;
- 20 R<sup>19</sup>, para cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcanoilo C<sub>1-7</sub>, tri-(alquil C<sub>1-7</sub>) sililo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-7</sub>, cicloalcoxicarbonilo C<sub>3-8</sub>, carbamoilo, N-C<sub>1-7</sub>alquilcarbamoilo, N,N,di-(alquil C<sub>1-7</sub>) carbamoilo, o C<sub>6-10</sub>-arilalquilo C<sub>1-4</sub>; donde R<sup>19</sup> está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>21</sup>;
- 25 R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup>, para cada aparición, son independientemente deuterio, halo, carboxi, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, ariloxilo C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>6-10</sub>arilo C<sub>1-4</sub> o alcoxicarbonilo C<sub>1-7</sub>; y
- 30 R<sup>24</sup>, para cada aparición, es independientemente hidroxi, halo, carboxi, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, amino, N-alquilamino C<sub>1-7</sub>, N,N-di-(alquil C<sub>1-7</sub>) amino, alcoxicarbonilo C<sub>1-7</sub>, C<sub>1-7</sub> alcanoiloxi, fosfonooxi, alcoxi C<sub>1-7</sub> (hidroxi) fosforiloxi o di-(alcoxi C<sub>1-7</sub>) fosforiloxi; en la que R<sup>24</sup> puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con un grupo independientemente seleccionado de amino, N-alquilamino C<sub>1-7</sub> y fenilo.
- 35 2. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X<sup>4</sup> es -NR<sup>4</sup>.
- 40 3. El compuesto según la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>4</sup> es hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub>.
- 45 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, 1,2-dimetilpropilo, ciclopripilmetilo, bencilo, piridinilmetilo o azepanilo, donde R<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>14</sup>; y en el que cuando R<sup>3</sup> es azepanilo, el hidrógeno del grupo -NH- puede sustituirse independientemente opcionalmente con un alquilo C<sub>1-7</sub>.
- 50 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>14</sup>, para cada aparición, es independientemente halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub> o ciclopropilo, donde R<sup>14</sup> puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>24</sup> seleccionados independientemente; o dos R<sup>14</sup> en el mismo átomo de carbono juntos son oxo.
- 55 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman piperazino, morfolino, piperidino, pirrolidino o azetidin-1-ilo de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>15</sup>; y en el que el hidrógeno del -NH- de piperazino puede sustituirse independientemente opcionalmente con R<sup>16</sup>.
- 60 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>15</sup>, para cada aparición, es independientemente hidroxi, carboxi, alquilo C<sub>1-4</sub>, 1-hidroxi-1-metil-etilo, 2-hidroxi-1,1-dimetil-etilo, hidroximetilo, metoximetilo, ciclopropilo, trifluorometilo, fenilo, 4-fluorofenilo, o alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>; o dos R<sup>15</sup> en el mismo átomo de carbono forman juntos oxo; o dos R<sup>15</sup> en el mismo átomo de carbono junto con el carbono al que están unidos forman azetidinilo u oxetanilo.
- 65 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde m es 1 o 2.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde m es cero.
- 5 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1</sup>, para cada aparición, es independientemente halo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo o piridinilo, en donde R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>13</sup> seleccionados independientemente.
- 10 11. El compuesto según la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>13</sup>, para cada aparición, es independientemente halo, hidroxi, ciano, carboxi, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxcarbonilo C<sub>1-4</sub> o alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, donde R<sup>13</sup> está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R<sup>17</sup> seleccionados independientemente.
12. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:
- (1r,4R)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4R)-4-(2-fenil-1H-indol-5-sulfonamido)-N-((R)-1-feniletil)ciclohexanocarboxamida;
- 15 (1R,4R)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4S)-N-((S)-2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4R)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4R)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4R)-4-(2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)-N-((R)-1-(piridin-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida;
- 20 (1r,4R)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- 3-cloro-1-metil-2-fenil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 2-ciclopropil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-N-(1r,4r)-4-(morfolin-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 25 Ácido 3-(4-(3-cloro-6-(N-(1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- (1r,4R)-4-(3-cloro-1H-indol-6-sulfonamido)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)ciclohexanocarboxamida;
- 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-4-(6-(N-((1R,4r)-4-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoi)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)bencílo;
- 30 Ácido 3-(4-3-cloro-6-(N-(1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- Ácido 3-(4-(6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- 2-(4-(2-metoxietil)fenil)-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-cloro-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-N-(1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 35 2-ciclopropil-1,3-dimetil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 1-metil-2-fenil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-5-sulfonamida;
- 1-metil-2-fenil-N-((1R,4r)-4-((R)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-5-sulfonamida;

- (1r,4R)-4-(3-ciano-1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4S)-4-(3-ciano-1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)-N-((S)-2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil)ciclohexanocarboxamida;
- Ácido 1-((1r,4r)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)-6-fenilpiperidina-3-carboxílico;
- 3-((1r,4R)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamido)-3-fenilpropanoato de (R)-tert-butilo;
- 5 Ácido (R)-3-((1r,4R)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamido)-3-fenilpropanoico;
- Ácido (S)-2,2-dimetil-3-((1r,4S)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamido)-3-fenilpropanoico;
- (1r,4R)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-fenil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4R)-4-(1-acetilindolina-5-sulfonamido)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4R)-4-(3-cloro-1-(trisopropilsilil)-1H-indol-6-sulfonamido)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)ciclohexanocarboxamida;
- 10 (1r,4R)-4-(2-cloro-3-metil-1H-indol-5-sulfonamido)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)ciclohexanocarboxamida;
- N*-((1r,4r)-4-(morfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-*o*-tolil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N*-((1R,4r)-4-((R)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)-2-*o*-tolil-1H-indol-6-sulfonamida;
- (1r,4R)-4-(2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)-N-((R)-1-feniletil)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4r)-4-(2-(piridin-3-il)-1H-indol-5-sulfonamido)-N-(1-(piridin-4-il)etil)ciclohexanocarboxamida;
- 15 (1r,4R)-*N*-((R)-1-feniletil)-4-(2-(piridin-3-il)-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4R)-*N*-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(piridin-3-il)-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4r)-*N*-sec-butil-4-(2-(piridin-3-il)-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4R)-*N*-sec-butil-4-(2-(piridin-3-il)-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4r)-*N*-isopropil-*N*-metil-4-(2-(piridin-3-il)-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- 20 (1r,4R)-*N*-((R)-3-metilbutan-2-il)-4-(2-(piridin-3-il)-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4R)-4-(2-ciclopropil-1H-indol-6-sulfonamido)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4R)-4-(2-(2-clorofenil)-1H-indol-6-sulfonamido)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4R)-*N*-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-*o*-tolil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4R)-*N*-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(2-metoxifenil)-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- 25 (1r,4R)-4-(2-ciclopropil-1H-indol-6-sulfonamido)-N-((R)-1-(piridin-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4R)-4-(2-(2,6-diclorofenil)-1H-indol-6-sulfonamido)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4R)-*N*-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(4-(hidroximetil)fenil)-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4R)-*N*-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(4-metoxi-2-metilfenil)-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4R)-4-(2-(2,5-dimetilfenil)-1H-indol-6-sulfonamido)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)ciclohexanocarboxamida;
- 30 (1r,4R)-*N*-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(2-(hidroximetil)fenil)-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- metil 4-(6-(*N*-((1R,4r)-4-((R)-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)-3-metilbenzoate;

- ácido 4-(6-(*N*-(1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)ciclohexil)sulfamoil)-1*H*-indol-2-il)-3-metilbenzoico;
- (1*r*,4*R*)-*N*-(*(R*)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)-1*H*-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- (1*r*,4*R*)-*N*-(*(R*)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-isobutil-1*H*-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- 5 (1*r*,4*R*)-4-(2-ciclopentil-1*H*-indol-6-sulfonamido)-*N*-(*(R*)-1-(4-fluorofenil)etil)ciclohexanocarboxamida;
- (1*r*,4*R*)-*N*-(*(R*)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- 2-(6-(*N*-(1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)ciclohexil)sulfamoil)-1*H*-indol-2-il)etil metanosulfonato;
- (1*r*,4*R*)-4-(2-(2-cianofenil)-1*H*-indol-6-sulfonamido)-*N*-(*(R*)-1-(4-fluorofenil)etil)ciclohexanocarboxamida;
- 2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)-*N*-(1*r*,4*r*)-4-(morfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 10 4-((1*r*,4*S*)-4-(2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)-1*H*-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo;
- 4-((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)-1*H*-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo;
- 2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)-*N*-(1*r*,4*r*)-4-(3-fenilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 15 2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)-*N*-(1*r*,4*r*)-4-(piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)-*N*-(1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)-*N*-(1*r*,4*r*)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- (1*r*,4*R*)-*N*-(*(R*)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)-1-metil-1*H*-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- 20 (1*r*,4*R*)-*N*-(*(R*)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(2-hidroxipropil)-1*H*-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- 2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)-*N*-(1*r*,4*r*)-4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 2-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)-1-metil-*N*-(1*r*,4*r*)-4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- (1*r*,4*R*)-*N*-(*(R*)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(3-hidroxipropil)-1*H*-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- 25 2-o-tolil-*N*-(1*r*,4*r*)-4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 2-o-tolil-*N*-(1*r*,4*r*)-4-(3-(trifluorometil)piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 3-fenil-4-((1*r*,4*S*)-4-(2-o-tolil-1*H*-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)piperazin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo;
- 2-fenil-*N*-(1*r*,4*r*)-4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 1-metil-2-fenil-*N*-(1*r*,4*r*)-4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 30 30 *N*-(1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)ciclohexil)-2-o-tolil-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- N*-(1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-o-tolil-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- N*-(1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-o-tolil-1*H*-indol-6-sulfonamida;

- 3-fenil-4-((1*r*,4*S*)-4-(2-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)piperazin-1-carboxilato de (*S*-*tert*-butilo;
- (1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- 2-(2-(trifluorometil)fenil)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(trifluorometil)piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 5 1-metil-2-fenil-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 1-metil-2-fenil-*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)ciclohexil)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 2-(2-(trifluorometil)fenil)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-fenilpirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)-2-*o*-tolil-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 10 1-metil-2-fenil-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 1-metil-2-fenil-*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)ciclohexil)-2-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 2-(2-(trifluorometil)fenil)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-fenilpirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)-2-*o*-tolil-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 15 2-(4-(hidroximetil)fenil)-1-metil-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(morpholina-4-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 2-(4-(hidroximetil)fenil)-1-metil-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 2-(4-(hidroximetil)fenil)-1-metil-*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 20 2-(4-(metoximetil)fenil)-1-metil-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 1-((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(metoximetil)fenil)-1*H*-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)piperidin-2-carboxilato de etilo;
- 1-((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(metoximetil)fenil)-1-metil-1*H*-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)piperidin-2-carboxilato de etilo;
- 2-*o*-tolil-*N*-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 25 2-*o*-tolil-*N*-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 2-(4-fluorofenil)-1-metil-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 1-((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)piperidin-3-carboxilato de etilo;
- ácido 1-((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)piperidin-3-carboxílico;
- 2-(4-(hidroximetil)fenil)-1-metil-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-oxopiperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- 30 2-(4-fluorofenil)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;
- (1*r*,4*r*)-*N*-etil-4-(2-(4-(hidroximetil)fenil)-1-metil-1*H*-indol-6-sulfonamido)-*N*-metilciclohexanocarboxamida;
- 3-cloro-2-(4-fluorofenil)-1-isopropil-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-indol-6-sulfonamida;

- 2-((1r,4S)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamido)-2-fenilacetato de (S)-metilo;  
 (1r,4S)-N-((S)-2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;  
 (1r,4S)-N-((S)-2-hidroxi-1-feniletil)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;  
 1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-5-oxo-2-fenilpiperazin-1-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 5 (1r,4S)-4-(2-ciclopropil-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)-N-((S)-2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil)ciclohexanocarboxamida;  
 2-ciclopropil-1-metil-N-((1r,4r)-4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;  
 3-(4-(1-metil-6-(N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoato de metilo;  
 ácido 3-(4-(6-(N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-(1-metil-6-(N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- 10 3-(4-(3-cloro-1-metil-6-(N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoato de metilo;  
 ácido 3-(4-(3-cloro-1-metil-6-(N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;  
 3-cloro-2-ciclopropil-1-metil-N-((1R,4r)-4-((R)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;  
 3-cloro-2-ciclopropil-1-metil-N-((1r,4r)-4-(morfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;  
 3-(4-(6-(N-((1r,4r)-4-(etil(metil)carbamoil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoato de metilo;
- 15 ácido 3-(4-(6-(N-((1r,4r)-4-(etil(metil)carbamoil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-(3-cloro-6-(N-((1r,4r)-4-(etil(metil)carbamoil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;  
 3-(4-(3-cloro-6-(N-((1r,4r)-4-(etil(metil)carbamoil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoato de metilo;  
 2-ciclopropil-N-((1r,4r)-4-(3-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;  
 3-(6-(N-((1r,4r)-4-(2-(4-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)propanoato de etilo;
- 20 ácido 3-(6-(N-((1r,4r)-4-(2-(4-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)propanoico;  
 3-(3-cloro-6-(N-((1r,4r)-4-(2-(4-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)propanoato de etilo;  
 ácido 3-(3-cloro-6-(N-((1r,4r)-4-(2-(4-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)propanoico;
- 25 3-cloro-2-fenil-N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;  
 3-cloro-1-metil-2-fenil-N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;  
 2-fenil-N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;  
 1-metil-2-fenil-N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;  
 (1r,4S)-4-(2-ciclopropil-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)-N-((S)-2-metoxi-1-feniletil)ciclohexanocarboxamida;
- 30 N-((1r,4r)-4-(3-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;  
 1-metil-4-(1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxilato de 4-metoxibencilo;  
 3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-N-((1R,4r)-4-((R)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;

- 3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-2-metilpiperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-cloro-N-((1r,4r)-4-(3-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-cloro-N-((1r,4r)-4-(3-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 5 1-metil-N-(4-metil-4-(morfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-5-sulfonamida;
- 3-(4-(6-(N-((1r,4r)-4-(2-(4-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoato de metilo;
- ácido 3-(4-(6-(N-((1r,4r)-4-(2-(4-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- 10 1-metil-4-(1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxilato de isopropilo;
- 3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-N-((1R,4r)-4-((R)-2-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6sulfonamida;
- N-((1r,4r)-4-(2-tert-butilpirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)-3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 1-metil-4-(1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxilato de etilo;
- 15 ácido 3-(4-(6-(N-((1 R,4r)-4-((R)-2-(4-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-(6-(N-((1 S,4r)-4-((S)-2-(4-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- 3-(4-(6-(N-((1 r,4r)-4-(2-tert-butilpirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoato de metilo;
- 20 ácido 3-(4-(6-(N-((1r,4r)-4-(2-tert-butilpirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- 3-((1r,4S)-4-(2-ciclopropil-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamido)-2,2-dimetil-3-fenilpropanoato de (S)-metilo;
- ácido 3-(4-(1-metil-6-(N-((1R,4r)-4-((R)-2-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- 25 ácido 3-(4-(6-(N-((1S,4r)-4-((S)-2-tert-butilpirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-(6-(N-((1R,4r)-4-((R)-2-tert-butilpirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- 3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-N-((1r,4r)-4-(3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 30 N-((1r,4r)-4-(1,4-oxazepane-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1R,4r)-4-((R)-3-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-2-metilpiperidin-1-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1r,4r)-4-(4-ciclopropilpiperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 35 2,2-dimetil-3-((1r,4S)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamido)-3-fenilpropanoato de (S)-metilo;

- N-((1R,4r)-4-((R)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- ácido (S)-3-((1r,4S)-4-(2-ciclopropil-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamido)-2,2-dimetil-3-fenilpropanoico;
- ácido 3-(4-(1-metil-6-(N-((1S,4r)-4-((S)-2-metilpiperidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- 5 ácido (S)-2,2-dimetil-3-((1r,4S)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamido)-3-fenilpropanoico;
- N-((1S,4r)-4-((S)-2,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-N-((1R,4r)-4-((R)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 10 ácido 3-(4-(3-ciano-1-metil-6-(N-((1S,4r)-4-((S)-2-metilpiperidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-(3-cloro-1-metil-6-(N-((1S,4r)-4-((S)-2-metilpiperidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- 3-ciano-2-ciclopropil-N-((1R,4r)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 15 3-ciano-2-ciclopropil-N-((1R,4r)-4-((R)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1R,4r)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 1-(1r,4R)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)pirrolidina-2-carboxilato de (R)-etilo;
- 3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 2-ciclopropil-1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 20 (1r,4S)-N-((S)-2-metoxi-1-feniletil)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- N-((1r,4r)-4-(2,2-dietilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-cloro-2-ciclopropil-1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- ácido 3-(4-(1-metil-6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- 25 ácido 3-(4-(3-cloro-1-metil-6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-(6-(N-((1S,4r)-4-((S)-2-tert-butilpirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- 30 ácido 3-(4-(6-(N-((1R,4r)-4-((R)-2-tert-butilpirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- 1-metil-2-fenil-N-((1r,4r)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1R,4r)-4-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1r,4r)-4-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;

- (1r,4r)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)-N-(2-oxoazepan-3-il)ciclohexanocarboxamida;
- 2-(4-(metoximetil)fenil)-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 2-(4-(metoximetil)fenil)-1-metil-N-((1 S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(metoximetil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 5 (1r,4S)-N-((S)-3-hidroxi-2,2-dimetil-1-fenilpropil)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- 2-(4-metoxifenil)-1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1r,4r)-4-(2,2-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1R,4r)-4-((R)-2-(2-hidroxipropan-2-il)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 10 2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-(1r,4R)-N-((R)-1-ciclopropil-2-hidroxietil)-4-(2-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido) ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4R)-4-(2-ciclopropil-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)-N-((R)-1-ciclopropil-2-hidroxietil)ciclohexanocarboxamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 15 (1r,4S)-N-((S)-1-ciclopropil-2-hidroxietil)-4-(2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido) ciclohexanocarboxamida;
- N-((1r,4r)-4-(2,2-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1R,4r)-4-((R)-2-(2-hidroxipropan-2-il)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 20 (1r,4R)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido) ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4R)-4-(2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)ciclohexanocarboxamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 25 N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(metoximetil)fenil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(metoximetil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 2-ciclopropil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- (1r,4r)-4-(2-ciclopropil-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)-N-(diciclopropilmetyl)ciclohexanocarboxamida;
- 30 N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-cloro-N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;

- N-((1r,4r)-4-(2,2-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1R,4r)-4-((R)-2-(2-hidroxipropan-2-il)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- (1r,4r)-N-(2-oxoazepan-3-il)-4-(2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- 3-cloro-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 5 3-cloro-N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-cloro-N-((1r,4r)-4-(2,2-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-cloro-N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 10 3-(4-(6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoato de metilo;
- 3-cloro-N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1R,4r)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 15 ácido 3-(4-(6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- 3-cloro-N-((1R,4r)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- (1r,4S)-4-(3-cloro-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)-N-((S)-3-hidroxi-2,2-dimetil-1-fenilpropil)ciclohexanocarboxamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-cloro-N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(metoximetil)fenil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 20 N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-o-tolil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-o-tolil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 6-((1r,4r)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de tert-butilo;
- 25 ácido 3-(4-(6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1,3-dimetil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- N-((1r,4r)-4-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonane-7-carbonil)ciclohexil)-3-cloro-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 1-etil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-(5-(N-((1R,4r)-4-((R)-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-3-il)propanoato de etilo;
- 30 2-(4-(hidroximetil)fenil)-1-metil-N-((1r,4r)-4-(morfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 2-(4-(hidroximetil)fenil)-1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 2-(4-(hidroximetil)fenil)-1-metil-N-((1R,4r)-4-((R)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;

- 2-(4-(metoximetil)fenil)-1-metil-N-((1r,4r)-4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;  
 1-((1r,4r)-4-(2-(4-(metoximetil)fenil)-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)piperidin-2-carboxilato de etilo;  
 1-((1r,4r)-4-(2-(4-(metoximetil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)piperidin-2-carboxilato de etilo;
- 5 2-o-tolil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;  
 2-o-tolil-N-((1R,4r)-4-((R)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;  
 2-(4-fluorofenil)-1-metil-N-((1r,4r)-4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;  
 1-((1r,4r)-4-(2-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)piperidin-3-carboxilato de etilo;  
 ácido 1-((1r,4r)-4-(2-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)piperidin-3-carboxílico;
- 10 2-(4-(hidroximetil)fenil)-1-metil-N-((1r,4r)-4-(3-oxopiperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;  
 2-(4-fluorofenil)-N-((1r,4r)-4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;  
 (1r,4r)-N-etil-4-(2-(4-(hidroximetil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)-N-metilciclohexanocarboxamida;  
 3-cloro-2-(4-fluorofenil)-1-isopropil-N-((1r,4r)-4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 15 acetato de (S)-metil 2-((1r,4S)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamido)-2-fenilo;  
 (1r,4S)-N-((S)-2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;  
 (1r,4S)-N-((S)-2-hidroxi-1-feniletil)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;  
 1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-5-oxo-2-fenilpiperazin-1-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;  
 (1r,4S)-4-(2-ciclopropil-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)-N-((S)-2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil)ciclohexanocarboxamida;
- 20 2-ciclopropil-1-metil-N-((1r,4r)-4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;  
 3-(4-(1-metil-6-(N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoato de metilo;  
 ácido 3-(4-(6-(N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-(1-metil-6-(N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;  
 3-(4-(3-cloro-1-metil-6-(N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoato de metilo;
- 25 ácido 3-(4-(3-cloro-1-metil-6-(N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;  
 3-cloro-2-ciclopropil-1-metil-N-((1R,4r)-4-((R)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;  
 3-cloro-2-ciclopropil-1-metil-N-((1r,4r)-4-(morpholina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;  
 3-(4-(6-(N-((1r,4r)-4-(ethyl)carbamoyl)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoato de metilo;
- 30 ácido 3-(4-(6-(N-((1r,4r)-4-(ethyl)carbamoyl)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;  
 3-(4-(3-cloro-6-(N-((1r,4r)-4-(ethyl)carbamoyl)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoato de metilo;  
 2-ciclopropil-N-((1r,4r)-4-(3-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;

- 3-(6-(N-((1r,4r)-4-(2-(4-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)propanoato de etilo;  
 ácido 3-(6-(N-((1r,4r)-4-(2-(4-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)propanoico;  
 3-(3-cloro-6-(N-((1r,4r)-4-(2-(4-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)propanoato  
 de etilo;
- 5    ácido            3-(3-cloro-6-(N-((1r,4r)-4-(2-(4-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-  
 il)propanoico;  
 3-cloro-2-fenil-N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;  
 3-cloro-1-metil-2-fenil-N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;  
 2-fenil-N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 10    1-metil-2-fenil-N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;  
 (1r,4S)-4-(2-ciclopropil-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)-N-((S)-2-metoxi-1-feniletil)ciclohexanocarboxamida;  
 N-((1r,4r)-4-(3-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;  
 1-metil-4-(1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxilato de 4-metoxibencilo;  
 3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-N-((1R,4r)-4-((R)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 15    3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-N-((1r,4r)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;  
 3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-2-metilpiperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;  
 3-cloro-N-((1r,4r)-4-(3-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;  
 3-cloro-N-((1r,4r)-4-(3-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;  
 1-metil-N-(4-metil-4-(morfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-5-sulfonamida;
- 20    3-(4-(6-(N-((1r,4r)-4-(2-(4-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoato  
 de metilo;  
 ácido            3-(4-(6-(N-((1r,4r)-4-(2-(4-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-  
 il)fenil)propanoico;  
 1-metil-4-(1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxilato de isopropilo;
- 25    3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-N-((1R,4r)-4-((R)-2-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-  
 sulfonamida;  
 N-((1r,4r)-4-(2-tert-butilpirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)-3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;  
 1-metil-4-(1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxilato de etilo;
- 30    ácido            3-(4-(6-(N-((1      R,4r)-4-((R)-2-(4-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-  
 il)fenil)propanoico;  
 ácido            3-(4-(6-(N-((1      S,4r)-4-((S)-2-(4-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-  
 il)fenil)propanoico;  
 3-(4-(6-(N-((1      r,4r)-4-(2-tert-butilpirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoato    de  
 metilo;
- 35    ácido 3-(4-(6-(N-((1r,4r)-4-(2-tert-butilpirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;

- 3-((1r,4S)-4-(2-ciclopropil-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamido)-2,2-dimetil-3-fenilpropanoato de (S)-metilo;
- ácido 3-(4-(1-metil-6-(N-((1R,4r)-4-((R)-2-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- 5 1-metil-4-(1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxilato de(R)-1-feniletilo;
- ácido 3-(4-(6-(N-((1S,4r)-4-((S)-2-tert-butilpirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-(6-(N-((1R,4r)-4-((R)-2-tert-butilpirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- 10 3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-N-((1r,4r)-4-(3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1r,4r)-4-(1,4-oxazepane-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1R,4r)-4-((R)-3-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-2-metilpiperidin-1-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 15 N-((1r,4r)-4-(4-ciclopropilpiperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 2,2-dimetil-3-((1r,4S)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamido)-3-fenilpropanoato de (S)-metilo;
- N-((1R,4r)-4-((R)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- ácido (S)-3-((1r,4S)-4-(2-ciclopropil-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamido)-2,2-dimetil-3-
- 20 fenilpropanoico;
- ácido 3-(4-(1-metil-6-(N-((1S,4r)-4-((S)-2-metilpiperidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- ácido (S)-2,2-dimetil-3-((1r,4S)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamido)-3-fenilpropanoico;
- N-((1S,4r)-4-((S)-2,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-N-((1R,4r)-4-((R)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 25 3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- ácido 3-(4-(3-cloro-1-metil-6-(N-((1S,4r)-4-((S)-2-metilpiperidin-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- 3-ciano-2-ciclopropil-N-((1R,4r)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 30 3-ciano-2-ciclopropil-N-((1R,4r)-4-((R)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1R,4r)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 1-((1r,4R)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)pirrolidina-2-carboxilato de (R)-etilo;
- 3-ciano-2-ciclopropil-1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 2-ciclopropil-1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;

- (1r,4S)-N-((S)-2-metoxi-1-feniletil)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- N-((1r,4r)-4-(2,2-dietilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-cloro-2-ciclopropil-1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 5 ácido 3-(4-(1-metil-6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-(3-cloro-1-metil-6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- 3-(4-(6-(N-((1S,4r)-4-((S)-2-tert-butilpirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)ácido propanoico;
- 10 ácido 3-(4-(6-(N-((1R,4r)-4-((R)-2-tert-butilpirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- 1-metil-2-fenil-N-((1r,4r)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1R,4r)-4-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1r,4r)-4-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 15 N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- (1r,4r)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)-N-(2-oxoazepan-3-il)ciclohexanocarboxamida;
- 2-(4-(metoximetil)fenil)-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 2-(4-(metoximetil)fenil)-1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(metoximetil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 20 (1r,4S)-N-((S)-3-hidroxi-2,2-dimetil-1-fenilpropil)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- 2-(4-metoxifenil)-1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1r,4r)-4-(2,2-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1R,4r)-4-((R)-2-(2-hidroxipropan-2-il)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 25 2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- (1r,4R)-N-((R)-1-ciclopropil-2-hidroxietil)-4-(2-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-6sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4R)-4-(2-ciclopropil-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)-N-((R)-1-ciclopropil-2-hidroxietil)ciclohexanocarboxamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1-H-indol-6-sulfonamida;
- 2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 30 (1r,4S)-N-((S)-1-ciclopropil-2-hidroxietil)-4-(2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- N-((1r,4r)-4-(2,2-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;

- N-((1R,4r)-4-((R)-2-(2-hidroxipropan-2-il)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- (1r,4R)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- 5 (1r,4R)-4-(2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)ciclohexanocarboxamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(metoximetil)fenil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(metoximetil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 10 N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida; 2-ciclopropil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- (1r,4r)-4-(2-ciclopropil-1-metil-1H-indol-6-sulfonamido)-N-(diciclopropilmetil)ciclohexanocarboxamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-cloro-N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 15 N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-(1r,4r)-4-(2,2-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1R,4r)-4-((R)-2-(2-hidroxipropan-2-il)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- (1r,4r)-N-(2-oxoazepan-3-il)-4-(2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- 20 3-cloro-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-cloro-N-((1S,4r)-4-((S)-3-isopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-cloro-N-((1r,4r)-4-(2,2-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-cloro-N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1H-indol-6-sulfonamida;
- 25 N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-(4-(6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoato de metilo;
- 3-cloro-N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1R,4r)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 30 ácido 3-(4-(6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- 3-cloro-N-((1R,4r)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- (1r,4S)-4-(3-cloro-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)-N-((S)-3-hidroxi-2,2-dimetil-1-fenilpropil)ciclohexanocarboxamida;

- N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-cloro-N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(metoximetil)fenil)-1-H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-o-tolil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-o-tolil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 5 6-((1r,4r)-4-(1-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamido)ciclohexanocarbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de tert-butilo;
- ácido 3-(4-(6-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1,3-dimetil-1H-indol-2-il)fenil)propanoico;
- 10 N-((1r,4r)-4-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonane-7-carbonil)ciclohexil)-3-cloro-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-1-H-indol-6-sulfonamida;
- 1-etyl-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 3-(5-(N-((1R,4r)-4-((R)-1-(4-fluorofenil)etylcarbamoi)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-3-il)propanoato de etilo;
- N-((1r,4r)-4-(isoindoline-2-carbonil)ciclohexil)-2-fenil-1H-benzo[d]imidazole-5-sulfonamida;
- (1r,4S)-N-((S)-2-hidroxi-1-feniletil)-4-(1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- 15 (1r,4R)-N-((R)-2-hidroxi-1-feniletil)-4-(1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4S)-4-(1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)-N-((S)-2-oxoazepan-3-il)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4R)-N-((R)-3-hidroxi-1-fenilpropil)-4-(1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4S)-N-((S)-2-metoxi-1-feniletil)-4-(1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- (1r,4R)-N-((R)-3-metoxi-1-fenilpropil)-4-(1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- 20 N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-3-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-3-fluoro-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-3-metil-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-3-fluoro-2-fenil-1H-indol-6-sulfonamida;
- 2-4-(2-metoxietil)fenil)-1,3-dimetil-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-H-indol-6-sulfonamida;
- 25 25 N-((1r,4R)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etyl)-4-(3-(3-hidroxipropil)-1-metil-1H-indol-5-sulfonamido)ciclohexanocarboxamida;
- ácido 3-(5-(N-((1R,4r)-4-((R)-1-(4-fluorofenil)etylcarbamoi)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-3-il)propanoico;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-3-metil-1H-indol-6-sulfonamida;
- N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-1-metil-1H-indol-5-sulfonamida;
- 3-5-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-3-il)propanoato de etilo;
- 30 N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)-3-(3-hidroxipropil)-1-metil-1H-indol-5-sulfonamida; y
- ácido 3-(5-(N-((1S,4r)-4-((S)-3-ciclopropilmorfolina-4-carbonil)ciclohexil)sulfamoil)-1-metil-1H-indol-3-il)propanoico.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, que es 3-cloro-2-(4-(2-metoxietil)fenil)-N-((1S,4r)-4-((S)-3-metilmorfolina-

4-carbonilo)ciclohexil)-1H-indol-6-sulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, que es (1*r*,4*R*)-N-(R)-1-(4-fluorofenil)etil)-4-(2-*o*-tolil-1H-indol-6-sulfonamido) ciclohexanocarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica, que comprende:

5 un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

10 17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del síndrome metabólico, síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, disminución de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus no insulinodependiente, diabetes tipo II, diabetes tipo I, complicaciones diabéticas o trastornos del peso corporal en un mamífero.

15 18. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de insulina, derivado de insulina o mimético; secretagogo de insulina; ligando de receptor de sulfonilurea insulinotrópico; ligando PPAR; sensibilizador de insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de la HMG-CoA reductasa; inhibidor de la escualeno sintasa; FXR o ligando LXR; colestiramina; fibratos; nicotínico ácido; o aspirina.