

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 044**

51 Int. Cl.:

C07D 213/61 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2009 PCT/EP2009/057947**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2009 WO09156462**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2009 E 09769310 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2307371**

54 Título: **Compuestos orgánicos**

30 Prioridad:

27.06.2008 US 76452 P

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

12.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ADAMS, CHRISTOPHER;
HU, QI-YING;
MCQUIRE, LESLIE WIGHTON y
PAPILLON, JULIEN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 654 044 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos orgánicos

La hormona mineralocorticoide aldosterona es producida por la glándula suprarrenal y actúa sobre los túbulos distales y los conductos colectores del riñón para aumentar la reabsorción de iones y agua en el riñón. La aldosterona causa la conservación del sodio, la secreción de potasio, el aumento de la retención de agua y el aumento de la presión arterial.

La aldosterona se ha visto implicada en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión e insuficiencia cardiaca. En ensayos clínicos, el tratamiento con el antagonista del receptor mineralocorticoide (MRA) no selectivo espironolactona o el MRA selectivo eplerenona redujo significativamente la morbilidad y la mortalidad entre pacientes con insuficiencia cardiaca o infarto de miocardio que ya tomaban un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o un β -bloqueante. Sin embargo, se observaron efectos secundarios significativos tales como ginecomastia e impotencia en pacientes varones que recibieron espironolactona, mientras que se observó hiperpotasemia en pacientes que tomaban cualquiera de los fármacos.

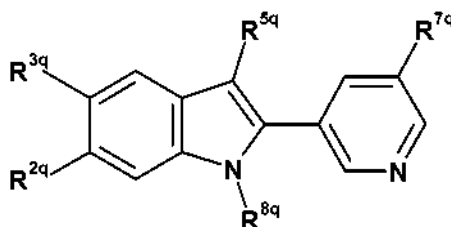
La invención se refiere a los compuestos como se describe en el presente documento. Los ejemplos de compuestos de la invención incluyen los compuestos de las Fórmulas II-IV y los compuestos de los ejemplos.

En otra realización más, la invención pertenece, al menos en parte, a composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de las Fórmulas II, III o IV, en la que dicha cantidad eficaz es eficaz para tratar un estado asociado a la aldosterona sintasa.

Un enfoque alternativo para mejorar los efectos nocivos de la aldosterona es suprimir su producción mediante inhibidores de la aldosterona sintasa, una enzima responsable de las etapas finales de la biosíntesis de la aldosterona a partir de la desoxicorticosterona, a través de la conversión de corticosterona en la forma de 18-OH-corticosterona, que luego se convierte en aldosterona. El documento CH 511 838 desvela compuestos de piridinil-indol para el tratamiento de trastornos adrenocorticales. Los compuestos de la presente invención pueden usarse, por ejemplo, para tratar diversos estados asociados a la aldosterona sintasa tales como hipocalcemia, hipertensión, enfermedad de Conn, insuficiencia renal, en particular, insuficiencia renal crónica, reestenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, post-infarto de miocardio, enfermedades coronarias, aumento de la formación de colágeno, fibrosis y remodelación tras hipertensión y disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, enfermedades hepáticas, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades vasculares, retinopatía, neuropatía, insulinopatía, edema, disfunción endotelial, disfunción de barorreceptores, dolores de cabeza de tipo migraña, insuficiencia cardiaca, tal como insuficiencia cardiaca congestiva, arritmia, disfunción diastólica, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca diastólica, alteración del llenado diastólico, disfunción sistólica, isquemia, miocardiopatía hipertrófica, muerte súbita cardiaca, fibrosis miocárdica y vascular, alteración de la distensibilidad arterial, lesiones necróticas miocárdicas, daño vascular, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, fracción de eyección disminuida, lesiones cardíacas, hipertrofia de la pared vascular, engrosamiento endotelial, y necrosis fibrinoidea de las arterias coronarias.

Compuestos de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula II:



(II)

en la que:

- 40 R^{2q} es hidrógeno o halógeno;
 R^{3q} es hidrógeno, halógeno, o ciano;
 R^{5q} es hidrógeno, alquilo, o ciano;
 R^{7q} es alcoxi, -OSO₂-heterociclilo, -O-arilalquilo, -NR'-SO₂-alquilo, -NR'-C(O)-alquilo, -NR'-C(O)-NR'-alquilo, -NR'-C(O)-O-alquilo, haloalquilo, o alquilo opcionalmente sustituido con heterociclilo, -NR'-SO₂-

haloalquilo, NR'-C(O)-alquilo, NR'-C(O)-heterociclilo, -NR'-C(O)-NR'-alquilo, o -NR'-C(O)-O-alquilo;
 R^{8q} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, -alquil-OC(O)-alquilo, carboxilato, alcoxicarbonilo, o arilalquilo sustituido
 con alquilo, o aroílo sustituido con ciano y/o alquilo, o -alquil-O-arilo sustituido con alcoxicarbonilo;
 cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o cicloalquilo C₃₋₆; y sales farmacéuticamente
 5 aceptables de los mismos;
 con la condición de que cuando R^{5q} sea ciano, entonces al menos uno de R^{2q}, R^{3q}, y R^{8q} sea distinto de
 hidrógeno; y en la que:

el término "alquilo" representa alquilo C₁₋₄;

el término "alcoxi" representa grupos alquilo, alquenoilo, y alquinilo unidos covalentemente a un átomo de
 10 oxígeno;

el término "alquenoilo" representa -alquenoilo C₂₋₄;

el término "alquinilo" representa -alquinilo C₂₋₄;

el término "heterociclilo" representa un anillo o sistema anular no aromático opcionalmente sustituido,
 saturado o insaturado, que es un sistema anular monocíclico de 4, 5, 6, o 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10,
 11, o 12 miembros o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 o 15 miembros y contiene al menos un heteroátomo
 15 seleccionado entre O, S y N, donde el N y S también pueden oxidarse opcionalmente en diversos estados de
 oxidación;

el término "arilo" representa grupos aromáticos opcionalmente sustituidos de un único anillo de 5 y 6
 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos; y

el término "aroílo" representa un arilo unido a un grupo carbonilo.

En otra realización, R^{7q} es alcoxi o alquilo sustituido con heterociclilo y R^{8q} es alquilo.

Otra realización de Fórmula (II), en la que

R^{2q} es hidrógeno o halógeno;

R^{3q} es hidrógeno, o halógeno;

25 R^{5q} es hidrógeno o ciano;

R^{7q} es alquilo opcionalmente sustituido con heterociclilo, -NR'-SO₂-alquilo, -NR'-SO₂-haloalquilo, NR'-C(O)-alquilo,
 NR'-C(O)-heterociclilo, -NR'-C(O)-NR'-alquilo, o -NR'-C(O)-O-alquilo;

R' es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o cicloalquilo C₃₋₆; y

R^{8q} es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆.

30 Otra realización de Fórmula (II), en la que R^{2q} es hidrógeno o halógeno;

R^{3q} es hidrógeno, o halógeno;

R^{5q} es hidrógeno o ciano;

R^{7q} es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con heterociclilo, -NR'-SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR'-SO₂haloalquilo C₁₋₄, NR'-
 C(O)-alquilo C₁₋₄, NR'-C(O)-heterociclilo, -NR'-C(O)-NR'-alquilo C₁₋₄, o -NR'-C(O)-O-alquilo C₁₋₄;

R' es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₄; y

35 R^{8q} es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆.

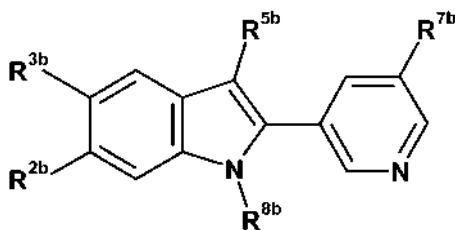
Otra realización de Fórmula (II)" en la que

R^{7q} es alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR'-SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR'-SO₂-haloalquilo C₁₋₄, o NR'-C(O)-alquilo C₁₋₄;

R' es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₄; y

40 R^{8q} es hidrógeno, metilo, o etilo.

En otra realización más, la invención pertenece, al menos en parte, a compuestos de Fórmula III:



(III)

en la que:

R^{2b} es hidrógeno o halógeno;

45 R^{3b} es hidrógeno, halógeno, o ciano;

R^{5b} es alquilo;

R^{7b} es hidrógeno, halógeno, alcoxi, -OSO₂-heterociclilo, -O-arilalquilo, -NR'-SO₂-alquilo, -NR'-C(O)-alquilo, -NR'-
 C(O)-NR'-alquilo, -NR'-C(O)-O-alquilo, haloalquilo, o alquilo opcionalmente sustituido con heterociclilo, -NR'-SO₂-

alquilo, -NR'-SO₂-haloalquilo, NR'-C(O)-alquilo, -NR'-C(O)-NR'-alquilo, NR'-C(O)-heterociclilo, o -NR'-C(O)-O-alquilo;

R^{8b} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, -alquil-OC(O)-alquilo, carboxilato, alcocixarbonilo, o arilalquilo sustituido con alquilo, o aroilo sustituido con ciano y/o alquilo, o -alquil-O-arilo sustituido con alcocixarbonilo;

5 cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o cicloalquilo C₃₋₆; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de Fórmula (III), en la que

R^{2b} es hidrógeno o halógeno;

R^{3b} es hidrógeno, halógeno, o ciano;

10 R^{5b} es alquilo C₁₋₄;

R^{7b} es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₄, -OSO₂-heterociclilo, -O-arilalquilo, -NR'-SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR'-C(O)-alquilo C₁₋₄, -NR'-C(O)-NR'-alquilo C₁₋₄, -NR'-C(O)-O-alquilo, haloalquilo, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con heterociclilo, -NR'-SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR'-SO₂-halo alquilo C₁₋₄, NR'-C(O)-alquilo C₁₋₄, -NR'-C(O)-NR'-alquilo C₁₋₄, NR'-C(O)-heterociclilo, o -NR'-C(O)-O-alquilo C₁₋₄;

15 R^{8b} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo, -alquil C₁₋₄-OC(O)-alquilo C₁₋₄, carboxilato, alcocixarbonilo, o arilalquilo sustituido con alquilo C₁₋₄, o aroilo sustituido con ciano y/o alquilo C₁₋₄, o -alquil C₁₋₄-O-arilo sustituido con alcocixarbonilo; cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o cicloalquilo C₃₋₆; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de Fórmula (III), en el que

20 R^{2b} es hidrógeno o halógeno;

R^{3b} es hidrógeno, halógeno, o ciano;

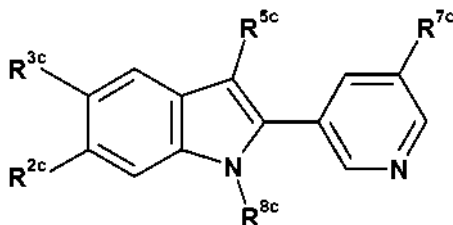
R^{5b} es metilo, etilo o isopropilo;

R^{7b} es alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR'-SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR'-SO₂-haloalquilo C₁₋₄, NR'-C(O)-alquilo C₁₋₄, o -NR'-C(O)-NR'-alquilo C₁₋₄;

25 R^{8b} es hidrógeno, metilo o etilo;

cada R' es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₄.

En otra realización más, la invención pertenece, al menos en parte, a compuestos de Fórmula IV:



(IV)

en la que:

30 R^{2c} es hidrógeno o halógeno;

R^{3c} es hidrógeno, halógeno, o ciano;

R^{5c} es ciano; y

R^{7c} es hidrógeno, halógeno alcoxi, -OSO₂-heterociclilo, -O-arilalquilo, -NR'-SO₂-alquilo, -NR'-C(O)-alquilo, -NR'-C(O)-NR'-alquilo, -NR'-C(O)-O-alquilo o alquilo opcionalmente sustituido con heterociclilo, -NR'-SO₂-alquilo, -NR'-SO₂-haloalquilo, NR'-C(O)-alquilo, NR'-C(O)-heterociclilo, -NR'-C(O)-NR'-alquilo, o -NR'-C(O)-O-alquilo;

35 R^{8c} es alquilo;

cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o cicloalquilo C₃₋₆; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de Fórmula (IV), en la que

40 R^{2c} es hidrógeno o halógeno;

R^{3c} es hidrógeno, halógeno, o ciano;

R^{5c} es ciano; y

R^{7c} es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₄, -OSO₂-heterociclilo, -O-arilalquilo, -NR'-SO₂-alquilo, -NR'-C(O)-alquilo, -NR'-C(O)-NR'-alquilo, -NR'-C(O)-O-alquilo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con heterociclilo, -NR'-SO₂-alquilo, -NR'-SO₂-halo alquilo C₁₋₄, NR'-C(O)-alquilo, NR'-C(O)-heterociclilo, -NR'-C(O)-NR'-alquilo, o -NR'-C(O)-O-alquilo;

45 R^{8c} es alquilo;

cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o cicloalquilo C₃₋₆; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de Fórmula (IV)" en la que

R^{2c} es hidrógeno o halógeno;

R^{3c} es hidrógeno, o halógeno;

R^{5c} es ciano; y

- 5 R^{7c} es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con -NR'-SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR'-SO₂-halo alquilo C₁₋₄, NR'-C(O)-alquilo C₁₋₄; R^{8c} es alquilo C₁₋₄;
cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

Otra realización de Fórmula (IV)" en la que

- 10 R^{7c} es alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR'-SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR'-SO₂-halo alquilo C₁₋₄, NR'-C(O)-alquilo C₁₋₄; y cada R' es independientemente hidrógeno, metilo, etilo o propilo.

Definiciones

El término "arilo" incluye grupos, incluyendo grupos aromáticos de anillo sencillo de 5 y 6 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, fenilo, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isooxazol, piridina, pirazina, piridazina, y pirimidina, etc.

- 15 El anillo aromático de un grupo "arilo" puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminoacarbonilo, arilalquilo aminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino),
20 acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureído), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

- 25 El término "heterociclilo" incluye un anillo o sistema anular opcionalmente sustituido, saturado o insaturado no aromático, *por ejemplo*, que es un sistema anular monocíclico de 4, 5, 6, o 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros o tricíclico 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 pueden oxidarse opcionalmente en diversos estados de oxidación. El grupo heterocíclico puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos condensados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de heterociclos incluyen tetrahydrofurano (THF), dihydrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina,
30 imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahydropirano, dihydropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, etc.

- 35 El término "heterociclilo" incluye grupos heterocíclicos como se define en el presente documento sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes tales como alquilo, hidroxilo (o hidroxilo protegido), halo, oxo (*por ejemplo*, =O), amino, alquilamino o dialquilamino, alcoxi, cicloalquilo, carboxilo, heterociclooxi, en los que heterociclooxi representa un grupo heterocíclico unido a través de un puente de oxígeno, alquil-O-C(O)--, mercapto, nitro, ciano, sulfamoilo o sulfonamida, arilo, alquil-C(O)-O--, aril-C(O)-O--, aril-S--, ariloxi, alquil-S--, formilo (*por ejemplo*, HC(O)--), carbamoilo, aril-alquil--, y arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH--, alquilamino, dialquilamino o halógeno.

- 40 El término "carbonilo" o "carboxi" incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de oxígeno.

El término "hidroxilo" o "hidroxilo" incluye grupos con un -OH o -O-.

El término "halógeno" incluye flúor, bromo, cloro, yodo, etc. El término "perhalogenado" generalmente se refiere a un resto en el que todos los hidrógenos se reemplazan por átomos de halógeno.

- 45 Se apreciará que la estructura de algunos de los compuestos de esta invención incluye átomos de carbono asimétricos. Por consiguiente, debe entenderse que los isómeros que surgen de dicha asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereómeros) están incluidos dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique otra cosa. Dichos isómeros pueden obtenerse en forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis estereoquímicamente controlada. Asimismo, las estructuras y otros compuestos y restos analizados en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos.

- 50 El término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en disposición y configuración de los átomos. Además, la expresión "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones isoméricas que pueden existir para un compuesto determinado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un

centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorrotatoria) que giran el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D de sodio. Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S). La presente invención pretende incluir todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas de intermedios. Pueden prepararse (R) y (S)-isómeros ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales, o se resuelven usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener una configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. Se pretende que todas las formas tautómeras estén incluidas.

La enumeración de intervalos de valores en la presente solicitud está destinada meramente a servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentre dentro del intervalo.

Cualquier átomo de carbono asimétrico en los compuestos de la presente invención puede estar presente en la configuración (R), (S) o (R,S), preferiblemente en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en átomos con enlaces insaturados pueden estar presentes, si es posible, en forma *cis*-(Z) o *trans*-(E). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de uno de los posibles isómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla de isómeros resultante puede separarse sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyente, en los isómeros geométricos u ópticos puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualquier racemato resultante de productos finales o intermedios pueden resolverse en las antípodos ópticas por métodos conocidos, *por ejemplo*, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidos con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, el resto imidazolilo puede emplearse, por lo tanto, para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticas, *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*-toluolil 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.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o base por virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc. Los ácidos orgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico, etc. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio, etc.; particularmente se prefieren las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, etc., específicamente, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto precursor, un resto básico o ácido, mediante procedimientos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como, hidróxido de Na, Ca, Mg, o K, carbonato, bicarbonato, o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Dichas reacciones se realizan típicamente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, se prefieren medios no acuosos, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea posible. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, *por ejemplo*, en

Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985).

5 Cuando un grupo básico está presente en los compuestos de la presente invención, los compuestos pueden convertirse en sales de adición de ácidos de los mismos, en particular, sales de adición de ácidos con el resto piridinilo de la estructura, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Estos se forman con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, un ácido fosfórico o hidrohálico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácidos carboxílicos, tal como ácidos alcanocarboxílicos (C₁-C₄) que, por ejemplo, están sin sustituir o sustituidos por halógeno, *por ejemplo*, ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, *por ejemplo*, ácido oxálico, succínico, maleico o fumárico, tales como ácidos hidroxicarboxílico, *por ejemplo*, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos, *por ejemplo*, ácido aspártico o glutámico, ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquilsulfónico (C₁-C₄), *por ejemplo*, ácido metanosulfónico; o ácidos arilsulfónicos que están sin sustituir o sustituidos, *por ejemplo*, por halógeno. Se prefieren sales formadas con ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico y ácido maleico.

15 Cuando está presente un grupo ácido en los compuestos de la presente invención, los compuestos pueden convertirse en sales con bases farmacéuticamente aceptables. Dichas sales incluyen sales de metales alcalinos, como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, como sales de calcio y magnesio. sales de amonio con bases orgánicas, *por ejemplo*, sales de trimetilamina, sales de dietilamina, sales de *tris*(hidroximetil)metilamina, sales de dicitlohexilamina y sales de *N*-metil-*D*-glucamina; sales con aminoácidos como arginina, lisina, etc. Pueden formarse sales usando métodos convencionales, ventajosamente en presencia de un disolvente etéreo o alcohólico, tal como un alcohol inferior. A partir de las soluciones de estas últimas, las sales pueden precipitarse con éteres, *por ejemplo*, éter dietílico. Las sales resultantes pueden convertirse en los compuestos libres por tratamiento con ácidos. Estas u otras sales también pueden usarse para la purificación de los compuestos obtenidos.

25 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.

30 Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo de formación de sales pueden prepararse de una manera conocida per se. Por ejemplo, las sales de los 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 de sodio de ácido 2-etilhexanoico, con compuestos de metal alcalino orgánico o de metal alcalinotérreo, tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos, tales como hidróxido de sodio o potásico, carbonato o hidrogenocarbonato, con los correspondientes compuestos de calcio o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, cantidades estequiométricas o usándose preferiblemente solamente un pequeño exceso del agente de formación de sal. Las sales de adición de ácidos de 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 compuestos de la presente invención que contienen grupos de formación de ácidos y sales básicas, *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 ácidos, al punto isoeléctrico, *por ejemplo* con bases débiles, o por tratamiento con intercambiadores iónicos.

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

45 La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la invención, es decir Agentes de la Invención, en los que (1) uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza, y/o (2) la relación isotópica de uno o más átomos es diferente de la relación que se encuentra en la naturaleza.

50 Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención comprenden isótopos de hidrógeno, tales como ²H y ³H, carbono, tales como ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C, cloro, tal como ³⁶Cl, flúor, tal como ¹⁸F, yodo, tal como ¹²³I y ¹²⁵I, nitrógeno, tales como ¹³N y ¹⁵N, oxígeno, tales como ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O, fósforo, tal como ³²P, y azufre, tal como ³⁵S.

55 Algunos Agentes de la Invención marcados con isótopos, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ³H, y carbono-14, es decir ¹⁴C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias.

5 La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

Los agentes marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

10 También se describen restos de profármacos de los compuestos de la presente invención que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Un resto de profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de una acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo, etc., en un compuesto de esta invención después de la administración del profármaco a un sujeto. La expresión "resto de profármaco" incluye restos que pueden metabolizarse *in vivo* en un grupo hidroxilo y restos que pueden permanecer ventajosamente esterificados *in vivo*. Preferentemente, los restos de profármacos se metabolizan *in vivo* por esteriferasas o por otros mecanismos en grupos hidroxilo y otros grupos ventajosos. Los ejemplos de profármacos y sus usos se conocen bien en la técnica (Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 66:1-19). Los profármacos pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o hidroxilo con un agente de esterificación adecuado. Los grupos hidroxilo pueden convertirse en ésteres a través de tratamiento con un ácido carboxílico. Los ejemplos de restos de profármacos incluyen restos de éster alquílico inferior sustituidos y sin sustituir, ramificados o sin ramificar, (*por ejemplo*, ésteres de ácido propionico), alquenil ésteres inferiores, di-alquil inferior-amino alquil inferior ésteres (*por ejemplo*, dimetilaminoetil éster), alquil ésteres de acilamino inferior (*por ejemplo*, acetiloximetil éster), alquil ésteres de aciloxi inferior (*por ejemplo*, pivaloiloximetil éster), aril ésteres (fenil éster), aril-alquil ésteres inferiores (*por ejemplo*, éster bencílico), sustituidos (*por ejemplo*, con sustituyentes metilo, halo, o metoxi) aril y aril-alquil ésteres inferiores, amidas, alquil amidas inferiores, di-alquil amidas inferiores, e hidroxilo amidas. Los restos de profármacos preferidos son ésteres de ácido propionico y acil ésteres.

La idoneidad y las técnicas implicadas en la fabricación y uso de profármacos se conocen bien por los expertos en la técnica. Los profármacos pueden dividirse conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecursores y profármacos transportadores. Véase The Practice of Medicinal Chemistry, Cap. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). En general, los profármacos bioprecursores son compuestos que son inactivos o tienen baja actividad en comparación con el compuesto farmacológico activo correspondiente que contiene uno o más grupos protectores y se convierten a una forma activa por metabolismo o solvolisis. Tanto la forma del medicamento activo como cualquier producto metabólico liberado deben tener una toxicidad aceptablemente baja. Típicamente, la formación del compuesto farmacológico activo implica un proceso metabólico o una reacción que es una de los siguientes tipos:

1. Reacciones oxidativas, tal como oxidación de alcohol, carbonilo y funciones de ácido, hidroxilación de carbonos alifáticos, hidroxilación de átomos de carbono alicíclicos, oxidación de átomos de carbono aromáticos, oxidación de dobles enlaces carbono-carbono, oxidación de grupos funcionales que contienen nitrógeno, oxidación de silicio, fósforo, arsénico y azufre, N-desalquilación oxidativa, desalquilación oxidativa de O y S, desaminación oxidativa, así como otras reacciones oxidativas.
2. Reacciones rectoras, tal como reducción de grupos carbonilo, reducción de grupos alcohólicos y dobles enlaces carbono-carbono, reducción de grupos funcionales que contienen nitrógeno, y otras reacciones de reducción.
3. Reacciones sin cambios en el estado de oxidación, tal como hidrólisis de ésteres y éteres, escisión hidrolítica de enlaces sencillos carbono-nitrógeno, escisión hidrolítica de heterociclos no aromáticos, hidratación y deshidratación en enlaces múltiples, nuevos enlaces atómicos resultantes de reacciones de deshidratación, deshalogenación hidrolítica, eliminación de la molécula de haluro de hidrógeno, y otras reacciones similares.

Los profármacos portadores son compuestos de fármacos que contienen un resto de transporte, por ejemplo, que mejoran la captación y/o la administración localizada a un sitio(s) de acción. Deseablemente para dicho profármaco portador, el enlace entre el resto farmacológico y el resto de transporte es un enlace covalente, el profármaco está inactivo o es menos activo que el compuesto farmacológico, y cualquier resto de transporte liberado es aceptablemente no tóxico. Para profármacos en los que el resto de transporte está destinado a potenciar la captación, típicamente la liberación del resto de transporte debería ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar un resto que proporcione una liberación lenta, *por ejemplo*, ciertos polímeros u otros restos, tales como ciclodextrinas. Véase, Cheng et al., documento US20040077595, incorporado en el presente documento por referencia. Dichos profármacos portadores a menudo son ventajosos para fármacos administrados por vía oral. Los profármacos portadores pueden usarse, por ejemplo, para mejorar una o más de las siguientes propiedades: aumento de la lipofilicidad, aumento de la duración de los efectos farmacológicos, aumento de la especificidad del sitio, disminución

de la toxicidad y reacciones adversas, y/o mejora en la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseable). Por ejemplo, la lipofiliidad puede aumentarse por esterificación de grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos, o de grupos de ácido carboxílico con alcoholes, *por ejemplo*, alcoholes alifáticos. Wermuth, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Cap. 31-32, Ed. 5 Werriuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001.

Son profármacos ejemplares, *por ejemplo*, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados de S-acilo y O-acilo de tioles, alcoholes o fenoles, en los que acilo tiene un significado como se define en el presente documento. Se prefieren los derivados de éster farmacéuticamente aceptables convertibles por solvolisis en condiciones fisiológicas al ácido carboxílico precursor, *por ejemplo*, ésteres de alquilo inferior, cicloalquil ésteres, alquenoil ésteres inferiores, 10 ésteres bencílicos, ésteres de alquilo inferior mono o di-sustituídos, tales como el ω -(amino, mono- o di-alquilamino inferior, carboxi, alcoxycarbonil inferior)-ésteres de alquilo inferior, el α -(alcanoiloxi inferior, alcoxycarbonilo inferior o di-alquilaminocarbonil inferior)-alquil inferior ésteres, tal como el pivaloiloximetil éster, etc. usados convencionalmente en la técnica. Además, las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que se escinden mediante esterasas in vivo liberando el fármaco libre y el formaldehído 15 (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Además, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol, etc., se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. El documento EP 039,051 (Sloan y Little) desvela profármacos de ácido hidroxámico con base de Mannich, su preparación y uso.

Asimismo, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en forma de 20 sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización.

Los compuestos de la presente invención se preparan a partir de compuestos comúnmente disponibles usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen una cualquiera o más de las siguientes condiciones sin limitación:

25 Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente eliminable que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa como "grupo protector", a menos que el contexto indique otra cosa. La protección de grupos funcionales por tales grupos protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de escisión se describen, por ejemplo, en obras de referencia estándar, tal como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, 30 Nueva York 1999.

Las mezclas de isómeros que pueden obtenerse de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida per se en los isómeros individuales; los diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, repartiendo 35 entre mezclas de disolventes polifásicos, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo, sobre gel de sílice o mediante, por ejemplo, cromatografía líquida a media presión sobre una columna de fase inversa, y los racematos pueden separarse, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sal ópticamente puros y la separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenibles, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los productos intermedios y finales pueden elaborarse y/o purificarse de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización, etc.

40 Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados anteriormente en el presente documento y en lo sucesivo en el presente documento.

Todas las etapas de proceso mencionadas anteriormente se pueden realizar en condiciones de reacción que son conocidas per se, incluyendo las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de 45 disolventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, disolventes o diluyentes que son inertes frente a los reactivos utilizados y los disuelven, 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, de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 150 °C, por ejemplo, de -80 a -60 °C, a temperatura 50 ambiente, de -20 °C a 40 °C o a la temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las fases de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman se pueden separar 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 los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alquil inferior-alcanoatos inferiores, por ejemplo, acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo, éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tal como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, tales como bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo, piridina o *N*-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferiores, por ejemplo, anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tal como ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de estos disolventes, por ejemplo, soluciones acuosas, a menos que se indique otra cosa en la descripción de los procesos. Dichas mezclas de disolventes también se pueden usar en el tratamiento, por ejemplo, mediante cromatografía o reparto.

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.

15 Todos los materiales de partida, componentes básicos, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están comercialmente disponibles o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica (Houben-Weyl 4ª Ed. 1952, *Methods of Organic Synthesis*, Thieme, Volumen 21).

20 En general, los enantiómeros de los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica para resolver mezclas racémicas, tales como mediante formación y recristalización de sales diastereoméricas o mediante cromatografía quiral o separación por HPLC utilizando fases estacionarias quirales.

25 En compuestos de partida e intermedios que se convierten en los compuestos de la invención de la manera descrita en el presente documento, los grupos funcionales presentes, tal como grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo, están opcionalmente protegidos por grupos protectores convencionales que son comunes en la química orgánica preparativa. Los grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo protegidos son aquellos que se pueden convertir en condiciones suaves en grupos amino-tiol, carboxilo e hidroxilo libres sin destruir el marco molecular o teniendo lugar otras reacciones secundarias indeseadas.

30 El objetivo de la introducción de grupos protectores es proteger los grupos funcionales de las reacciones indeseadas con los componentes de reacción en las condiciones utilizadas para realizar una transformación química deseada. La necesidad y elección de grupos protectores para una reacción particular es conocida por los expertos en la técnica y depende de la naturaleza del grupo funcional a proteger (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), la estructura y estabilidad de la molécula de cuyo sustituyente es una parte y las condiciones de reacción.

35 Los grupos protectores bien conocidos que cumplen estas condiciones y su introducción y eliminación se describen, *por ejemplo*, en McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres, NY (1973); y Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley y Sons, Inc., NY (1999).

40 Las reacciones mencionadas anteriormente se realizan según métodos estándar, en presencia o ausencia de diluyente, preferiblemente, como tal son inertes a los reactivos y son disolventes de los mismos, de catalizadores, condensadores o dichos agentes diferentes, respectivamente y/o atmósferas inertes, a bajas temperaturas, temperatura ambiente o temperaturas elevadas, preferiblemente en o cerca del punto de ebullición de los solventes usados, y a presión atmosférica o superatmosférica. Los disolventes, catalizadores y condiciones de reacción preferidos se exponen en los Ejemplos ilustrativos adjuntos.

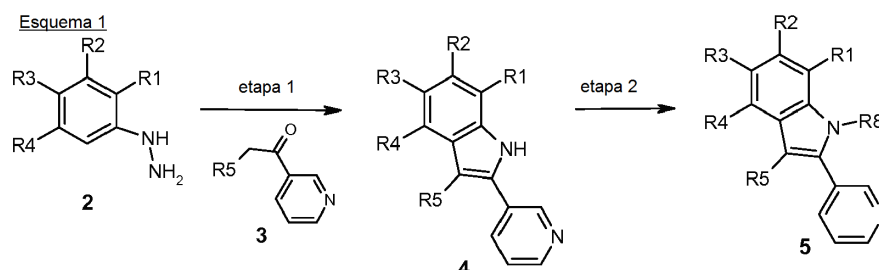
Abreviaturas:

ATP: adenosina 5'-trifosfato	BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico
BOC: butil carboxi terciario	a: ancho
s a: singlete ancho	calc.: calculado
d: doblete	DAST: trifluoruro de (dietilamino)azufre
dd: doblete de dobletes	DCM: diclorometano

DIEA: dietilisopropilamina	DME: 1,4-dimetoxietano
DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida	DMSO: dimetilsulfóxido
DPPA: difenilfosforilazida	DTT: ditioneitol
EDTA: ácido etilendiamina tetraacético	ESI: ionización por electronebulización
EtOAc: acetato de etilo	h: hora(s)
HATU: hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio	HOBt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento	LCMS: Cromatografía líquida y espectrometría de masas
MeOD: metanol-d4	MeOH: metanol
MS: espectrometría de masas	m: multiplete
min: minutos	m/z: relación masa-carga
n.d.: no determinado	RMN: resonancia magnética nuclear
ppm: partes por millón	Pr: propilo
PyBOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tripirrolidinofosfonio	ta: temperatura ambiente
s: singlete	t: triplete
TFA: ácido trifluoroacético	THF: tetrahidrofurano
TLC: cromatografía de capa fina	Tris.HCl: clorhidrato de aminotris(hidroximetil)metano

Métodos para sintetizar compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos en los siguientes esquemas, ejemplos, y usando técnicas reconocidas en la técnica. Los compuestos de la invención pueden sintetizarse de acuerdo con al menos uno de los métodos descritos en los Esquemas 1-7.



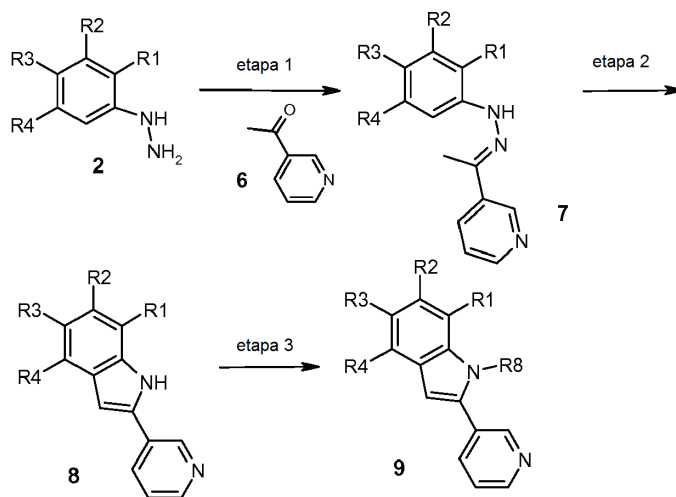
5

En la etapa 1, el derivado de hidrazina apropiado 2 se calienta con un derivado de 3-acetilpiridina 3 en un disolvente, *por ejemplo*, etanol, que da como resultado la formación de la hidrazona correspondiente, que tras la adición de un ácido, *por ejemplo*, hidrogenocloruro, experimenta una reacción de Fisher para dar el indol 4. La piridina 3 puede prepararse convenientemente a partir de ácido nicotínico, a través de la formación de la amida de Weinreb y la adición posterior del reactivo de Grignard apropiado, *por ejemplo*, bromuro de *n*-propil magnesio. En la etapa 2, el indol 4 se desprotona con una base fuerte, tal como hexametildisilamida de potasio, y el anión resultante se atrapa con el reactivo electrófilo apropiado, *por ejemplo*, un cloruro de ácido, un cloroformiato, un bromuro de alquilo, un

10

cloruro de alquilo o un yoduro de alquilo, para dar el indol 5. La transformación apropiada de R8 en 5 conduce a análogos adicionales. Por ejemplo, si R8 contiene un éster, el éster se puede hidrolizar al correspondiente ácido carboxílico. En otro ejemplo, si R8 contiene un nitrilo, el nitrilo puede hacerse reaccionar con azida para dar el tetrazol correspondiente.

Esquema 2

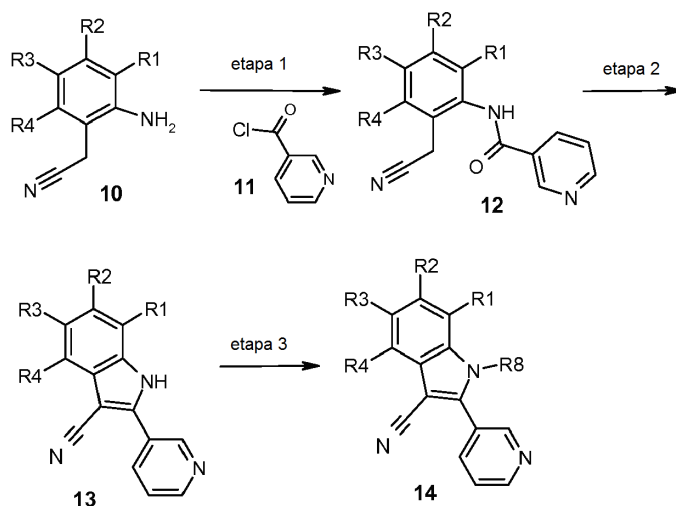


5

En la etapa 1, el derivado de hidrazina 2 apropiado se calienta con 3-acetilpiridina 6 en un disolvente, por ejemplo, etanol, que da como resultado la formación de la correspondiente hidrazona 7. En la etapa 2, 7 se calienta, puro, con ácido polifosfórico, preferiblemente entre 160 °C y 220 °C, para dar el indol 8. En la etapa 3, el indol 4 se desprotona con una base fuerte, por ejemplo, hexametildisilamida de potasio, y el anión resultante se atrapa con el reactivo electrófilo apropiado, por ejemplo, un cloruro de ácido, un cloroformiato, una cetona o éster alfa, beta-insaturado, un bromuro de alquilo, un cloruro de alquilo o un yoduro de alquilo, para dar el indol 9. La transformación apropiada de R8 en 9 conduce a análogos adicionales. Por ejemplo, si R8 contiene un éster, el éster se puede hidrolizar al correspondiente ácido carboxílico. En otro ejemplo, si R8 contiene un nitrilo, el nitrilo puede hacerse reaccionar con azida para dar el tetrazol correspondiente.

10

Esquema 3.

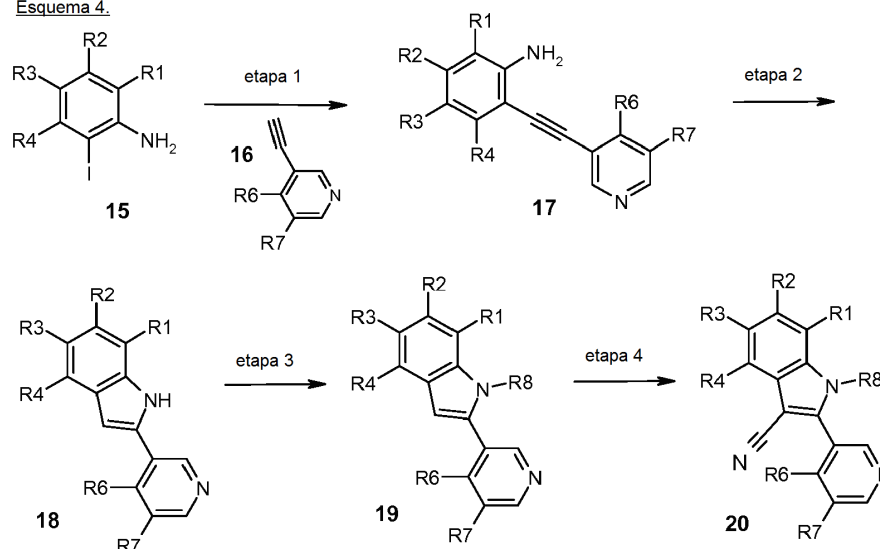


15

En la etapa 1, el derivado de anilina apropiado 10 se acopla con cloruro de nicotinilo en presencia de una base de amina, por ejemplo, diisopropiletilamina, para dar la amida 12. En la etapa 2, el calentamiento de 12 en presencia de una base fuerte, por ejemplo, hidruro de sodio, da el indol 13. En la etapa 3, el indol 13 se desprotona con una base fuerte, por ejemplo, hidruro de sodio, y el anión resultante se atrapa con el reactivo electrófilo apropiado, por ejemplo, yoduro de metilo, para dar el indol 14.

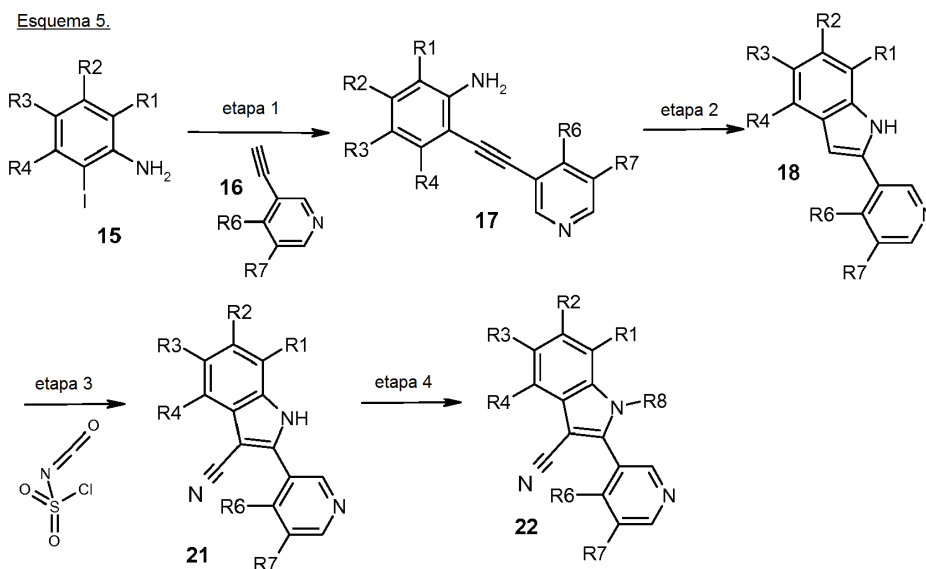
20

Esquema 4.



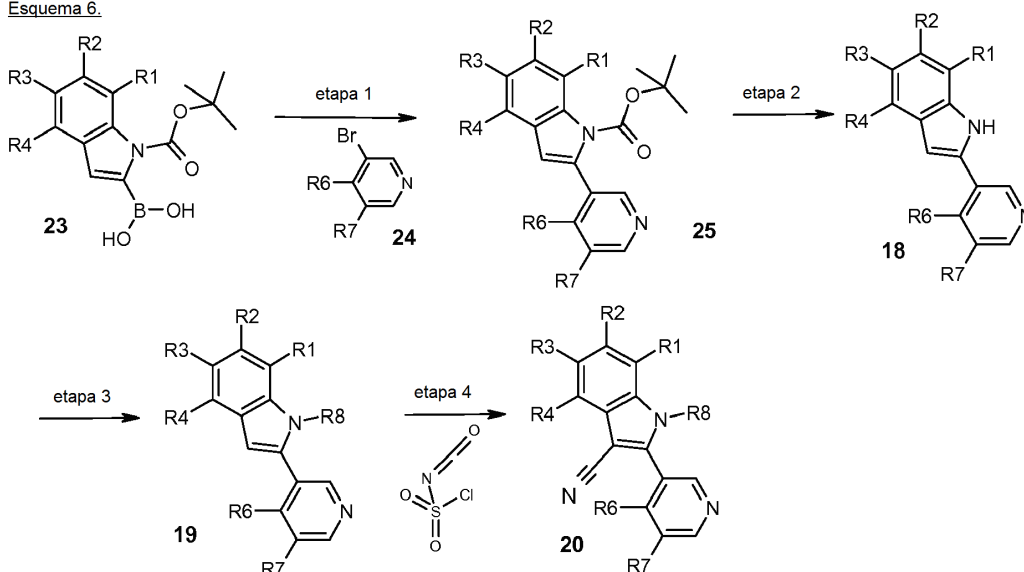
La etapa 1 implica la reacción de un derivado de yodoanilina 15 y un derivado de acetileno 16 en presencia de sales de paladio, por ejemplo, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, sales de cobre, preferiblemente yoduro de cobre, en un disolvente de amina, preferiblemente trietilamina, para dar el alquino 17. En la etapa 2, el tratamiento de la anilina 17 con una base, por ejemplo, terc-butóxido de potasio, en un disolvente polar, preferiblemente N-metilpirolidinona, da el indol 18. En la etapa 3, el indol 18 se desprotona con una base fuerte, por ejemplo, hidruro de sodio, y el anión resultante se atrapa con el reactivo electrófilo apropiado, por ejemplo, un cloruro de alquilo, o una alfa, beta-cetona insaturada para dar el indol 19. Opcionalmente, el indol 19 puede hacerse reaccionar con isocianato de clorosulfonilo, seguido de dimetilformamida, como en la etapa 4, para dar el indol 20. Las transformaciones apropiadas de R8 en 19 conducen a otros análogos. Por ejemplo, si R8 contiene un éster, el éster se puede hidrolizar al correspondiente ácido carboxílico.

Esquema 5.



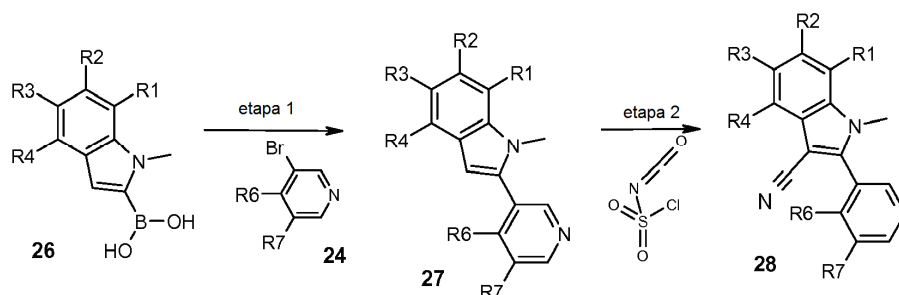
La etapa 1 implica la reacción de un derivado de yodoanilina 15 y un derivado de acetileno 16 en presencia de sales de paladio, por ejemplo, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, sales de cobre, por ejemplo, yoduro de cobre, en un disolvente de amina, por ejemplo, trietilamina, para dar el alquino 17. En la etapa 2, el tratamiento de la anilina 17 con una base, por ejemplo, terc-butóxido de potasio, en un disolvente polar, por ejemplo, N-metilpirolidinona, da el indol 18. En la etapa 3, el indol 18 puede hacerse reaccionar con isocianato de clorosulfonilo, seguido de dimetilformamida, para dar el indol 21. En la etapa 4, el indol 21 se desprotona con una base fuerte, por ejemplo, hidruro de sodio, y el anión resultante se atrapa con el reactivo electrófilo apropiado, por ejemplo, yoduro de metilo para dar el indol 22.

Esquema 6.



En la etapa 1, el ácido N-Boc-2-indol borónico apropiado 23 se hace reaccionar con la 3-bromopiridina 24 apropiada en presencia de sales de paladio, por ejemplo, Pd₂dba₃, ligandos, por ejemplo, s-Phos, y una base, por ejemplo, fosfato de potasio, en un disolvente orgánico, por ejemplo, tolueno, para dar el indol 25. En la etapa 2, el carbamato se escinde, por ejemplo, usando ácido trifluoroacético o gel de sílice. En la etapa 3, el indol 18 se desprotona con una base fuerte, por ejemplo, hidruro de sodio, y el anión resultante se atrapa con el reactivo electrófilo apropiado, por ejemplo, yoduro de metilo para dar el indol 19. Como alternativa, el indol 18 puede calentarse con carbonato de dimetilo en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, para dar el indol 19, donde R8 es metilo. Opcionalmente, el indol 19 puede hacerse reaccionar con isocianato de clorosulfonilo, seguido de dimetilformamida, como en la etapa 4, para dar el indol 20. Las transformaciones apropiadas de R6 y R7 en 19 o 20 conducen a análogos adicionales.

Esquema 7.



En la etapa 1, el ácido N-metil-2-indol borónico apropiado 26 se hace reaccionar con el heterociclo 24 apropiado en presencia de sales de paladio, por ejemplo, Pd₂dba₃, ligandos, por ejemplo, s-Phos, y una base, por ejemplo, fosfato de potasio, en un disolvente orgánico, por ejemplo, tolueno, para dar el indol 27. Opcionalmente, el indol 27 puede hacerse reaccionar con isocianato de clorosulfonilo, seguido de dimetilformamida, como en la etapa 2, para dar el indol 28. Las transformaciones apropiadas de R6 y R7 en 27 o 28 conducen a análogos adicionales.

El término "trastorno" o "enfermedad" incluye cualquier afección patológica, trastorno, o anomalía de la función de una parte, órgano, o sistema de un organismo como resultado de diversas causas, tales como infección, defecto genético, o estrés ambiental, y caracterizado por un grupo identificable de signos o síntomas; y cualquier estado físico o mental mórbido. Véase Dorland's Illustrated Medical Dictionary, (W.B. Saunders Co. 27ª ed. 1988).

Los compuestos de la presente invención, como compuestos que inhiben la aldosterona sintasa, son útiles para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por la aldosterona sintasa o que responden a la inhibición de la aldosterona sintasa. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de un estado asociado a aldosterona sintasa incluyendo hipocalcemia, hipertensión, enfermedad de Conn, insuficiencia renal, en particular, insuficiencia renal crónica, reestenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, post-infarto de miocardio, enfermedades coronarias, aumento de la formación de colágeno, fibrosis y remodelación tras hipertensión y disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, enfermedades hepáticas,

5 enfermedades cerebrovasculares, enfermedades vasculares, retinopatía, neuropatía, insulinopatía, edema, disfunción endotelial, disfunción de barorreceptores, dolores de cabeza de tipo migraña, insuficiencia cardiaca, tal como insuficiencia cardiaca congestiva, arritmia, disfunción diastólica, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca diastólica, alteración del llenado diastólico, disfunción sistólica, isquemia, miocardiopatía hipertrófica, muerte súbita cardiaca, fibrosis miocárdica y vascular, alteración de la distensibilidad arterial, lesiones necróticas miocárdicas, daño vascular, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, fracción de eyección disminuida, lesiones cardíacas, hipertrofia de la pared vascular, engrosamiento endotelial, y necrosis fibrinoidea de las arterias coronarias.

10 El término "inhibición" o "que inhibe" incluye la reducción o supresión de una afección, síntoma, o trastorno, o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico. En una realización, la afección o síntoma o trastorno o enfermedad está mediada por la actividad de aldosterona sintasa. En otra realización, la afección o síntoma o trastorno o enfermedad se asocia con la actividad anormal de aldosterona sintasa, o la afección o síntoma o trastorno o enfermedad se asocia con la expresión anormal de aldosterona sintasa.

15 El término "sujeto" incluye animales (por ejemplo, mamíferos). Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos, incluidos hombres y mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves, etc.

20 La expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" 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 actividad proteica, o mejorar los síntomas, aliviar afecciones, retrasar o retrasar la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para, al menos parcialmente, (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una afección, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por aldosterona sintasa, o (ii) asociada con la actividad de aldosterona sintasa, o (iii) caracterizada por una actividad anormal de aldosterona sintasa; o (2) reducir o inhibir la actividad de la aldosterona sintasa; o (3) reducir o inhibir la expresión de aldosterona sintasa. En otra realización no limitante, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" 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 la aldosterona sintasa; o reducir o inhibir, al menos parcialmente, la expresión de aldosterona sintasa.

35 La cantidad eficaz puede variar dependiendo de factores tales como el tamaño y el peso del sujeto, el tipo de enfermedad, o el compuesto orgánico particular. Por ejemplo, la elección del compuesto orgánico puede afectar lo que constituye una "cantidad eficaz". Un experto en la técnica podría estudiar los factores mencionados anteriormente y realizar la determinación con respecto a la cantidad eficaz del compuesto orgánico sin una experimentación excesiva.

40 El término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno incluye curar, así como mejorar al menos un síntoma del estado, enfermedad o trastorno (por ejemplo, el estado asociado a la aldosterona sintasa). El término también puede incluir aliviar o mejorar al menos un parámetro físico, incluyendo los que pueden no ser discernibles por el paciente; o modulando la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (*por ejemplo*, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (*por ejemplo*, estabilización de un parámetro físico), o ambos. Los términos también pueden incluir prevenir o retrasar el inicio o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

45 La expresión "segundo agente" incluye cualquier agente que se conoce en la técnica para tratar, prevenir, o reducir los síntomas de una enfermedad o trastorno descritos en el presente documento, *por ejemplo*, un trastorno asociado a la aldosterona sintasa, tal como, por ejemplo, hipocalcemia, hipertensión, enfermedad de Conn, insuficiencia renal, en particular, insuficiencia renal crónica, reestenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, post-infarto de miocardio, enfermedades coronarias, aumento de la formación de colágeno, fibrosis y remodelación tras hipertensión y disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, enfermedades hepáticas, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades vasculares, retinopatía, neuropatía, insulinopatía, edema, disfunción endotelial, disfunción de barorreceptores, dolores de cabeza de tipo migraña, insuficiencia cardiaca, tal como insuficiencia cardiaca congestiva, arritmia, disfunción diastólica, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca diastólica, alteración del llenado diastólico, disfunción sistólica, isquemia, miocardiopatía hipertrófica, muerte súbita cardiaca, fibrosis miocárdica y vascular, alteración de la distensibilidad arterial, lesiones necróticas miocárdicas, daño vascular, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, fracción de eyección disminuida, lesiones cardíacas, hipertrofia de la pared vascular, engrosamiento endotelial, y necrosis fibrinoidea de las arterias coronarias. Asimismo, el segundo agente puede ser cualquier agente beneficioso para el paciente cuando se administra junto con la administración de un compuesto de la invención.

Los ejemplos de segundos agentes incluyen inhibidores de HMG-Co-A reductasa, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueadores de los canales de calcio

(CCB), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina dual/endopeptidasa neutra (ACE/NEP), antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, diuréticos, imitadores de la ApoA-I, agentes antidiabéticos, agentes reductores de la obesidad, bloqueadores de los receptores de la aldosterona, bloqueadores de los receptores de la endotelina, e inhibidores de CETP.

5 La expresión "inhibidor de la HMG-Co-A reductasa" (también denominados inhibidores de la beta-hidroxi-beta-metilglutaril-co-enzima-reductasa A) incluye agentes activos que pueden usarse para reducir los niveles de lípidos, incluyendo el colesterol en la sangre. Los ejemplos incluyen atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, flindostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, y velostatina, o, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

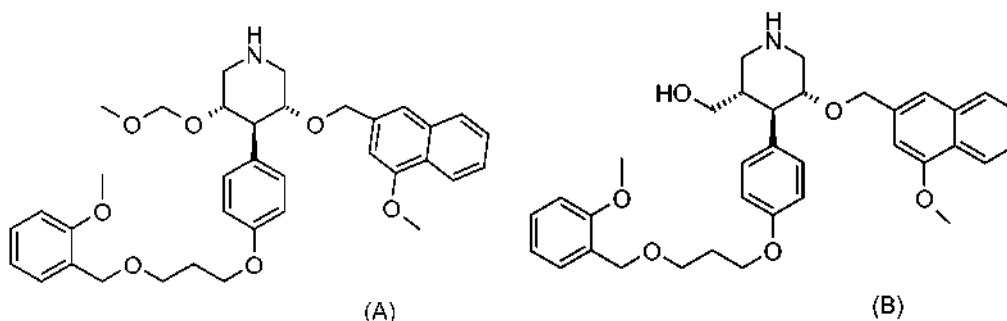
10 La expresión "inhibidor de ECA" (también denominados inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) incluye moléculas que interrumpen la degradación enzimática de la angiotensina I a la angiotensina II. Dichos compuestos pueden usarse para la regulación de la presión sanguínea y para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva. Los ejemplos incluyen alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril, y trandolapril, o, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "bloqueador de canales de calcio (CCB)" incluye dihidropiridinas (DHP) y no DHP (por ejemplo, CCB de tipo diltiazem y de tipo verapamilo). Los ejemplos incluyen amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, y nivaldipina, y es preferiblemente un representante de no DHP seleccionado del grupo que consiste en flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamilo, mibefradilo, anipamilo, tiapamilo y verapamilo, o, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los CCB se pueden usar como antihipertensivos, antianginosos o antiarrítmicos.

La expresión "inhibidor doble de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP)" incluye omapatrilato (véase el documento EP 629627), fasidotril o fasidotrilato, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 La expresión "antagonista de endotelina" incluye bosentán (véase el documento EP 526708 A), tezosentán (véase el documento WO 96/19459), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La expresión "inhibidor de renina" incluye ditequireno (nombre químico: [1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-L-prolil-L-fenilalanil-N-[2-hidroxi-5-metil-1-(2-metilpropil)-4-[[[2-metil-1-[(2-piridinilmetil)amino]carbonil]butil]amino]carbonil]hexil]-N-alfa-metil-L-histidinamida); terlaquireno (nombre químico: [R*(R*,S*)]-N-(4-morfolinilcarbonil)-L-fenilalanil-N-[1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]-S-metil-L-cisteína-amida); y zanquireno (nombre químico: [1S-[1R*(R*(R*)),2S*,3R*]]-N-[1-(ciclohexilmetil)-2,3-dihidroxi-5-metilhexil]-alfa-[[2-[[[4-metil-1-piperazinil]sulfonil]metil]-1-oxo-3-fenilpropil]-amino]-4-tiazolpropanamida), o, sales clorhidrato de los mismos, o, SPP630, SPP635 y SPP800 desarrollado por Speedel, o RO 66-1132 y RO 66-1168 de Fórmula (A) y (B):



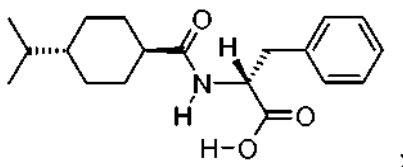
35 o, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "diurético" incluye derivados de tiazida (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida, y clorotalidón).

40 La expresión "imitador de ApoA-I" incluye péptidos D4F (por ejemplo, fórmula D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F)

La expresión "agente antidiabético" incluye potenciadores de la secreción de insulina que promueven la secreción de insulina a partir de células β pancreáticas. Los ejemplos incluyen derivados de biguanida (por ejemplo, Metformina),

sulfonilureas (SU) (por ejemplo, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, 4-cloro-*N*-[(1-pirolidinilamino)carbonil]-bencensulfonamida (glicopiramida), glibenclamida (gliburida), gliclazida, 1-butil-3-metanililurea, carbutamida, glibonurida, glipizida, gliquidona, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, y toliliclamida), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ejemplos adicionales incluyen derivados de fenilalanina (por ejemplo, nateglinida [*N*-(trans-4-isopropilciclohexilcarbonil)-*D*-fenilalanina] (véanse los documentos EP 196222 y EP 526171) de la fórmula



repaglinida [ácido (S)-2-etoxi-4-{2-[[3-metil-1-[2-(1-piperidinil)fenil]butil]amino]-2-oxoetil}benzoico] (véanse los documentos EP 589874, EP 147850 A2, en particular, el Ejemplo 11 página 61, y el documento EP 207331 A1); (2S)-2-bencil-3-(*cis*-hexahidro-2-isoindolinicarbonil)-propionato de calcio dihidrato (*por ejemplo*, mitiglinida (véase el documento EP 507534)); y glipepirida (véase el documento EP 31058). Ejemplos adicionales incluyen inhibidores de DPP-IV, GLP-1 y agonistas de GLP-1.

DPP-IV es responsable de inactivar GLP-1. Más particularmente, DPP-IV genera un antagonista del receptor de GLP-1 y, por lo tanto, acorta la respuesta fisiológica a GLP-1. GLP-1 es un importante estimulador de la secreción de insulina pancreática y tiene efectos beneficiosos directos sobre la eliminación de glucosa.

El inhibidor de DPP-IV puede ser peptídico o, preferiblemente, no peptídico. Los inhibidores de DPP-IV se describen, en cada caso, genérica y específicamente, por ejemplo, en los documentos WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 y WO 95/15309, en cada caso en particular, en las reivindicaciones compuestas y los productos finales de los ejemplos de trabajo, la materia objeto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones se incorporan por la presente en la presente solicitud por referencia a estas publicaciones. Se prefieren aquellos compuestos que se describen específicamente en el Ejemplo 3 del documento WO 98/19998 y el Ejemplo 1 del documento WO 00/34241, respectivamente.

GLP-1 es una proteína insulínica que se describe, *por ejemplo*, por W.E. Schmidt et al. en Diabetologia, 28, 1985, 704-707 y en el documento US 5.705.483.

La expresión "agonistas de GLP-1" incluye variantes y análogos de GLP-1 (7-36)NH₂ que se describen en particular en los documentos US 5.120.712, US 5.118.666, US 5.512.549, WO 91/11457 y por C. Orskov et al en J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826. Ejemplos adicionales incluyen GLP-1 (7-37), en cuyo compuesto, la funcionalidad amida carboxiterminal de Arg³⁶ se desplaza con Gly en la posición 37^a de la molécula de GLP-1(7-36)NH₂ y variantes y análogos de la misma, incluyendo GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), acetil LYS⁹-GLP-1 (7-37), LYS¹⁸-GLP-1 (7-37) y, en particular, GLP-1 (7-37)OH, VAL⁸-GLP-1 (7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37) y 4-imidazopropionil-GLP-1. También se da preferencia especial al análogo agonista de GLP exendina-4, descrito por Greig et al. en Diabetologia 1999, 42, 45-50.

También se incluyen en la definición "agente antidiabético" los potenciadores de la sensibilidad a la insulina que restablecen la función del receptor de insulina alterada para reducir la resistencia a la insulina y, en consecuencia, mejorar la sensibilidad a la insulina. Los ejemplos incluyen derivados de tiazolidindiona hipoglucémica (por ejemplo, glitazona, (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2*H*-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidin-2,4-diona (englitazona), 5-[[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil]-metil]-tiazolidin-2,4-diona (darglitazona), 5-[[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi]-fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona (ciglitazona), 5-[[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi]}bencil]-tiazolidin-2,4-diona (BM-13,1246), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidin-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil]fenil}metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-bencil]-tiazolidin-2,4-diona (DN-108) 5-[[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil]tiazolidin-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidin-2,4-diona, 5-[[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona (rosiglitazona), 5-[[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]metil]tiazolidin-2,4-diona (pioglitazona), 5-[[4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2*H*-1-benzopiran-2-il)metoxi)-fenil]-metil]-tiazolidin-2,4-diona (troglitazona), 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)naftalen-2-ilmetil]-tiazolidin-2,4-diona (MCC555), 5-[[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil]tiazolidin-2,4-diona (T-174) y 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometilbencil)benzamida (KRP297)).

Los agentes antidiabéticos adicionales incluyen, moduladores de la ruta de señalización de insulina, como inhibidores de proteína tirosina fosfatasa (PTPasas), compuestos miméticos de moléculas no pequeñas antidiabéticas e inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT); compuestos que influyen en

una producción de glucosa hepática desregulada, como inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-Bpasa), inhibidores de la glucógeno fosforilasa (GP), antagonistas del receptor de glucagón e inhibidores de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK); inhibidores de piruvato deshidrogenasa cinasa (PDHK); inhibidores del vaciado gástrico; insulina; inhibidores de GSK-3; agonistas del receptor retinoide X (RXR); agonistas de Beta-3 AR; agonistas de las proteínas de desacoplamiento (UCP); agonistas de PPAR no glitazona; agonistas dobles de PPAR α /PPAR γ ; compuestos antidiabéticos que contienen vanadio; hormonas incretinas, como péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1) y agonistas de GLP-1; antagonistas del receptor de imidazolina de células beta; miglitol; antagonistas α_2 -adrenérgicos; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La expresión "agente reductor de la obesidad" incluye inhibidores de lipasa (por ejemplo, orlistat) y supresores del apetito (por ejemplo, sibutramina y fentermina).

La expresión "bloqueador del receptor de aldosterona" incluye espironolactona y eplerenona.

La expresión "bloqueador del receptor de endotelina" incluye bosentán.

La expresión "inhibidor de CETP" se refiere a un compuesto que inhibe el transporte mediado por la proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETP) de diversos ésteres de colesterilo y triglicéridos desde HDL a LDL y VLDL. Dicha actividad de inhibición de CETP se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos estándar (por ejemplo, Pat. de Estados Unidos N.º 6.140.343). Los ejemplos incluyen compuestos descritos en la Pat. de Estados Unidos N.º 6.140.343 y la Pat. de Estados Unidos N.º 6.197.786 (por ejemplo, éster etílico del ácido [2R,4S]4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonilamino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (torcetrapib); compuestos descritos en la Pat. de Estados Unidos N.º 6.723.752 (por ejemplo, (2R)-3-[[3-(4-Cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol); compuestos descritos en la solicitud de patente de Estados Unidos N.º de Ser. 10/807.838; derivados polipeptídicos descritos en la Pat. de Estados Unidos N.º 5.512.548; derivados de rosenonolactona y análogos que contienen fosfato del éster de colesterilo descritos en J. Antibiot., 49(8): 815-816 (1996), y Bioorg. Med. Chem. Lett.; 6:1951-1954 (1996), respectivamente. Asimismo, los inhibidores de CETP también incluyen los descritos en los documentos WO2000/017165, WO2005/095409 y WO2005/097806.

Composiciones farmacéuticas de la invención

En otra realización más, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula III o IV, en la que dicha cantidad eficaz es eficaz para tratar un estado asociado a la aldosterona sintasa.

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de principios activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, preferiblemente 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 principios activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado individual, la afección o enfermedad o su gravedad a tratar. Un médico, clínico o veterinario con experiencia en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el avance del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en ensayos *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 se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, *por ejemplo*, preferiblemente soluciones acuosas, e *in vivo* por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, *por ejemplo*, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y aproximadamente 10^{-9} molar, o entre concentraciones de aproximadamente 10^{-6} molar y aproximadamente 10^{-9} molar.

Las actividades de un compuesto de acuerdo con la presente invención pueden evaluarse por métodos tanto *in vitro* como *in vivo*.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes de retardo de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, agentes de desintegración, lubricantes, recubrimientos, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, colorantes, tales como materiales y combinaciones de los mismos, como conocerá un experto en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329, incorporado en el presente documento por referencia). Excepto que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el principio

activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, soluciones salinas, alcohol, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilasa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, aceite de perfume, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos petroátricos, hidroximetil-celulosa, polivinilpirrolidona, etc.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar en una forma sólida, incluyendo cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en forma líquida incluyendo soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes tamponantes, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con

- 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 comprimidos también
- c) aglutinantes, *por ejemplo*, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea.
- d) disgregantes, *por ejemplo*, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, saporíferos y edulcorantes.

Los comprimidos pueden recubrirse con una película o recubrirse entéricamente según los métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para su uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosos. Los comprimidos contienen el principio 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 sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes de unión, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no sin recubrir o recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionan una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para su uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio 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 principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones inyectables son preferiblemente soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan 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 soluciones, sales para regular la presión osmótica, y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente el 0,1-75 %, preferiblemente aproximadamente el 1-50 %, del principio activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con vehículo. Los vehículos ventajosos incluyen disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para facilitar el paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos se encuentran en forma de un vendaje que comprende un elemento de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para liberar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, *por ejemplo*, en la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, *por ejemplo*, para la administración mediante aerosol o similar. Dichos sistemas de administración tópica serán en particular apropiados para la aplicación dérmica, *por ejemplo*, para el tratamiento del cáncer de piel, *por ejemplo*, para su uso profiláctico en cremas solares, lociones, pulverizadores, etc. Por lo tanto, son particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluyendo formulaciones cosméticas, ya conocidas en la técnica. Éstas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden los compuestos de la presente invención como principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5 %) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, *por ejemplo*, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª Ed., Marcel Dekker, NY, N.Y., 1995, págs. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran significado ya que el vapor y/o la humedad se encuentran normalmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, transporte, y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación de la invención pueden prepararse usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de baja humedad o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son anhidras si se espera un contacto sustancial con vapor y/o humedad durante la fabricación, envasado y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra se debe preparar y almacenar de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales que se sabe que previenen la exposición al agua de manera que se pueden incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero sin limitación, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), envases de blíster y paquetes de tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como principio activo. Dichos agentes, a los que se hace referencia en el presente documento como "estabilizantes", incluyen, pero sin limitación, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sal, etc.

Una realización de la invención incluye una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente junto con un segundo agente y un vehículo farmacéutico.

Otra realización de la invención se refiere, al menos en parte, a compuestos de Fórmula III o IV, para su uso en terapia.

Aún otra realización de la invención se refiere, al menos en parte, al uso de compuestos de Fórmula (II), (III) o (IV), como se ha descrito anteriormente, y los compuestos de los ejemplos, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por la inhibición de aldosterona sintasa.

En otra realización más, la invención pertenece, al menos en parte, a compuestos de Fórmula (II), (III) o (IV), como se ha descrito anteriormente, y los compuestos de los ejemplos, para su uso como un medicamento.

Otra realización de la invención se refiere, al menos en parte, a composiciones farmacéuticas, como se ha descrito anteriormente, para su uso como un medicamento.

En otra realización, la invención pertenece, al menos en parte, al uso de composiciones farmacéuticas, como se ha descrito anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por la inhibición de aldosterona sintasa.

Otra realización de la invención se refiere a kits que comprenden, una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente, envasada con instrucciones para el uso de la composición farmacéutica en el tratamiento de un estado asociado a aldosterona sintasa en un sujeto que lo necesite.

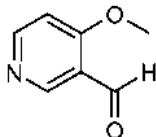
Ilustración de la invención

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona de otro modo, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 mm

de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma por métodos analíticos estándar, *por ejemplo*, microanálisis y características espectroscópicas, *por ejemplo*, MS, IR, RMN. Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica.

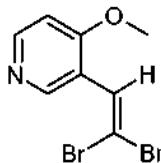
Ejemplo de referencia 90

- 5 (a) 4-Metoxi-piridin-3-carbaldehído



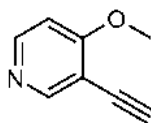
- 10 Un matraz se carga con terc-butil litio 1,7 M en pentano (47,1 ml, 80,1 mmol) y THF (20 ml) y se enfría a -78 °C. Se añade gota a gota 2-bromomesitileno (6,0 ml, 39 mmol). La mezcla se agita durante 1 h, y se añade gota a gota 4-metoxipiridina (3,0 ml, 30 mmol). La mezcla se calienta a -23 °C y se agita durante 3 h. La mezcla se enfría de nuevo a -78 °C y se añade dimetilformamida (3,5 ml, 45 mmol). Después de 1 h, se añade salmuera (50 ml) a la mezcla a -78 °C y se calienta a temperatura ambiente. La mezcla se extrae con éter y la capa orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄. La concentración seguida de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 6 %-diclorometano da 4-metoxi-piridin-3-carbaldehído. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,01 (s, 3 H), 6,94 (d, J=5,8 Hz, 1H), 8,65 (d, J=5,8 Hz, 1H), 8,90 (s, 1 H), 10,46 (s, 1H).

- 15 (b) 3-(2,2-dibromo-vinil)-4-metoxi-piridina



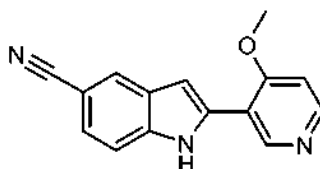
- 20 Un matraz se carga con trifenilfosfina (21,4 g, 81,6 mmol), tetrabromuro de carbono (13,5 g, 40,8 mmol) y diclorometano (300 ml). Se añade 4-metoxi-piridin-3-carbaldehído (2,8 g, 20,4 mmol) en diclorometano (300 ml) a 0 °C. La mezcla se agita a 0 °C durante 1 h. La mezcla se extrae con cloruro de amonio acuoso saturado y la fase acuosa se neutraliza con NaHCO₃ y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 10%-diclorometano para dar 3-(2,2-dibromo-vinil)-4-metoxi-piridina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,90 (s, 3 H), 6,81 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,48 (d, J=5,8 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H).

- (c) 4-metoxi-3-etinil-piridina



- 25
30 Un matraz se carga con 3-(2,2-dibromo-vinil)-4-metoxi-piridina (3,7 g, 12,63 mmol) y THF (100 ml), y se añade gota a gota nBuLi 1,6 M en pentano (17,4 ml, 27,79 mmol) a -78 °C. La mezcla se agita a -78 °C durante 1 h antes de la adición de NH₄Cl acuoso saturado (0,5 ml). La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se vierte en agua (100 ml). La mezcla se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄. La concentración seguida de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 5 %-diclorometano da 4-metoxi-3-etinil-piridina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,39 (s, 1H), 3,96 (s, 3 H), 6,82 (d, J=5,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J=5,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H).

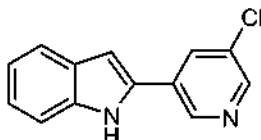
- (d) 2-(4-Metoxi-piridin-3-il)-1H-indolo-5-carbonitrilo



Se procesan 4-metoxi-3-etinil-piridina y 4-ciano-6-yodoanilina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 86 para dar 2-(4-metoxi-piridin-3-il)-1H-indolo-5-carbonitrilo. Se purifica 2-(4-metoxi-piridin-3-il)-1H-indolo-5-carbonitrilo por HPLC usando una Xbridge Shield RP18 con un gradiente de acetonitrilo en NH₄OH al 0,1%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,04 (s, 3 H), 7,14 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,25 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J*=8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,47 (d, *J*=5,8 Hz, 1 H), 8,91 (s, 1H), 11,91 (s a, 1H). HRMS (ESI) *m/z* 250,0968 [(M+H)⁺ calc. para C₁₅H₁₂N₃O: 250,0980].

Ejemplo de referencia 91

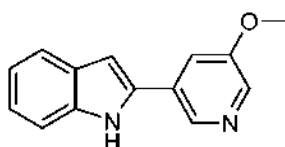
2-(5-Cloro-piridin-3-il)-1H-indol



10 Un matraz se carga con ácido N-Boc-indolo-2-borónico (0,407 g, 1,55 mmol), 3-cloro-5-bromopiridina (0,200 g, 1,03 mmol), s-phos (0,021 g, 0,05 mmol), fosfato potásico (0,441 g, 2,07 mmol) y tolueno (5 ml). El matraz se evacúa y se carga con N₂ tres veces y se añade Pd₂(dba)₃ (0,019 g, 0,02 mmol). El matraz se evacúa y se carga con N₂ tres veces. La mezcla se calienta a reflujo durante 1 h, después se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de celite. El filtrado se concentra al vacío para proporcionar éster terc-butílico del ácido 2-(5-cloro-piridin-3-il)-indolo-1-carboxílico en forma de un aceite. El residuo se disuelve en DCM (5 ml) y se añade ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h, seguido de inactivación con una solución saturada de bicarbonato sódico. La extracción con diclorometano, el secado de la capa orgánica sobre sulfato sódico y se concentración al vacío dan un residuo que se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano-acetato de etilo, 3:2) para proporcionar 2-(5-cloro-piridin-3-il)-1H-indol. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,06 (s, 1H), 7,08 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,20 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 8,30 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,47 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,96 (d, *J*=1,8 Hz, 2 H). HRMS (ESI) *m/z* 229,0542 [(M+H)⁺ calc. para C₁₃H₁₀ClN₂: 229,0533].

Ejemplo 93

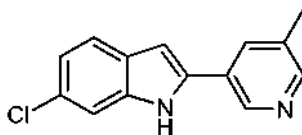
5-Metoxi-2-piridin-3-il-1H-indol



25 Se procesan 3-bromopiridina y ácido N-Boc-5-metoxi-indolo-2-borónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91 para dar 5-metoxi-2-piridin-3-il-1H-indol. HRMS (ESI) *m/z* 225,1026 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₄H₁₃N₂O: 225,1028]

Ejemplo 94

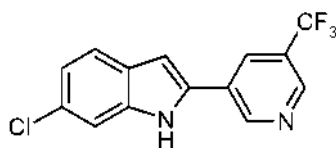
30 6-Cloro-2-(5-metil-piridin-3-il)-1H-indol



Se procesan 3-metil-5-bromopiridina y ácido N-Boc-6-cloro-indolo-2-borónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91 para dar 6-cloro-2-(5-metil-piridin-3-il)-1H-indol. (ESI) *m/z* 243,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 95

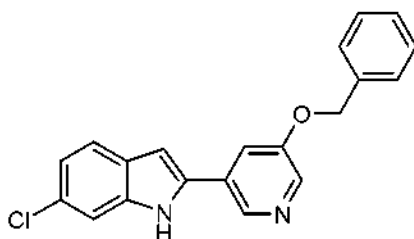
35 6-Cloro-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-1H-indol



Se procesan 3-trifluorometil-5-bromopiridina y ácido N-Boc-6-cloro-indolo-2-borónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91 para dar 6-cloro-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-1H-indol. (ESI) m/z 297,0 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 98

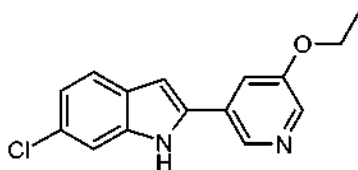
2-(5-Benciloxi-piridin-3-il)-6-cloro-1H-indol



Un matraz se carga con ácido 6-cloro-1-Boc-indolo-2-borónico (0,839 g, 2,83 mmol), 1-benciloxi-3-bromo-piridina (0,500 g, 1,89 mmol), fosfato potásico (1,2 g, 5,67 mmol) y DMF (5 ml). El matraz se evacúa y se carga con nitrógeno tres veces y se añade Pd(PPh₃)₄ (0,164 g, 0,141 mmol). El matraz se evacúa y se carga con nitrógeno tres veces de nuevo, y se calienta a 80 °C durante 3,5 h. Después, la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua tres veces. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se disuelve de nuevo en DCM (1 ml) y se añade ácido trifluoroacético (2 ml). Después de 1 h, se añade NaOH acuoso 4 M y tras la extracción con DCM, la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano-acetato de etilo, 1:1) para proporcionar 2-(3-benciloxi-fenil)-6-cloro-1H-indol en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z 335,07 (M+H)⁺.

Ejemplo 99

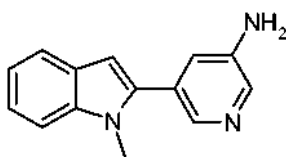
2-(5-Etoxi-piridin-3-il)-6-cloro-1H-indol



20 Se procesa 1-etoxi-3-bromo-piridina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 98 para dar 2-(5-etoxipiridin-3-il)-6-cloro-1H-indol. MS (ESI) m/z 273,27 (M+H)⁺

Ejemplo de referencia 100

2-(5-Amino-piridin-3-il)-1-metil-1H-indol



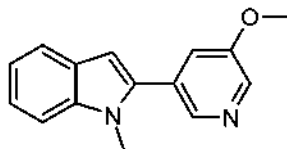
25 Un matraz se carga con 3-amino-5-bromopiridina (0,173 g, 0,950 mmol), ácido N-metil-indol borónico (0,262 g, 1,425 mmol), s-Phos (0,030 g, 0,071 mmol), fosfato potásico triturado finamente (0,407 g, 1,900 mmol) y tolueno (4 ml). Después de la desgasificación durante 30 min, se añade Pd₂dba₃ (0,018 g, 0,019 mmol), el matraz se lava abundantemente con nitrógeno y la mezcla se calienta a 85 °C. Después de 3 h, la mezcla se deja enfriar a t.a., se diluye con acetato de etilo y se filtra a través de un lecho de gel de sílice (elución con acetato de etilo). El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano-acetato de etilo, 3:7 a 0:1) para dar 2-(5-amino-

30

piridin-3-il)-1-metil-1H-indol en forma de un polvo blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,74 (s, 3 H), 5,49 (s, 2 H), 6,56 (s, 1H), 7,05 - 7,09 (m, 1 H), 7,09 - 7,10 (m, 1H), 7,17 - 7,21 (m, 1H), 7,49 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J=2,5$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 224 (M+H) $^+$.

Ejemplo 101

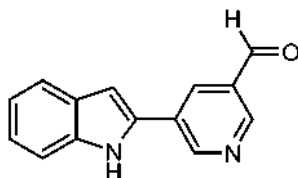
5 2-(5-Metoxi-piridin-3-il)-1-metil-1H-indol



Se procesa 5-metoxi-3-bromo-piridina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 100 para dar 2-(5-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-1H-indol. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,82 (s, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 6,69 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,08 - 7,16 (m, 1H), 7,23 - 7,30 (m, 1H), 7,47 (dd, $J=8,3, 0,8$ Hz, 1H), 7,58 - 7,66 (m, 2 H), 8,32 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J=1,6$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 239,1175 [(M+H) $^+$ Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$: 239,1184].

Ejemplo de referencia 103

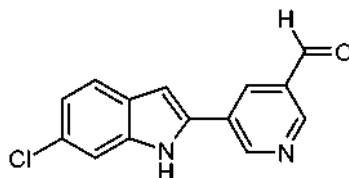
5-(1H-Indol-2-il)-piridin-3-carbaldehído



Un matraz se carga con 3-bromopiridin-5-carboxaldehído (4,12 g, 21,48 mmol), ácido *N*-Boc-indolborónico (8,59 g, 32,23 mmol), *s*-Phos (0,68 g, 1,61 mmol), fosfato potásico finamente triturado (9,21 g, 42,97 mmol) y tolueno (70 ml). Después de la desgasificación durante 1 h, se añade Pd_2dba_3 (0,40 g, 0,43 mmol), el matraz se lava abundantemente con nitrógeno y la mezcla se calienta a 85 °C. Después de 30 min, la mezcla se deja enfriar a t.a., se diluye con acetato de etilo y se filtra a través de un lecho de gel de sílice. Se añade gel de sílice (50 g) al filtrado y la mezcla se concentra al vacío. El residuo se calienta a 60 °C con agitación suave al vacío en bomba de aceite durante una noche. Después, la mezcla se carga en una columna para cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice y se eluye (heptano-acetato de etilo, 4:1 a 2:3) para dar 5-(1H-indol-2-il)-piridin-3-carbaldehído. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,02 - 7,08 (m, 1H), 7,14 - 7,19 (m, 1H), 7,20 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,66 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 9,00 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 9,39 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 10,18 (s, 1H), 11,86 (s a, 1H). MS (ESI) m/z 223,02 (M+H) $^+$.

Ejemplo de referencia 104

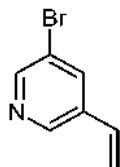
5-(6-Cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-carbaldehído



Un matraz se carga con ácido *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-6-cloro-1H-indol-2-ilborónico (8,3 g, 28,1 mmol), 5-bromonicotinaldehído (4,35 g, 23,4 mmol), K_3PO_4 (9,94 g, 46,8 mmol), *s*-Phos (0,480 g, 1,170 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,429 g, 0,468 mmol) y el matraz se lava abundantemente con N_2 . Se añade tolueno (250 ml), y la mezcla se calienta a 85 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente. Se añade acetato de etilo (250 ml) y la mezcla se filtra a través de una capa de gel de sílice, que se lava con EtOAc. Se añade gel de Sílice al filtrado combinado, que se concentra al vacío. El residuo se pone a alto vacío a 63 °C durante una noche, y después de la elución con acetato de etilo, se obtiene 5-(6-cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-carbaldehído. MS (ESI) m/z 257,0 y 258,9 (M+H) $^+$.

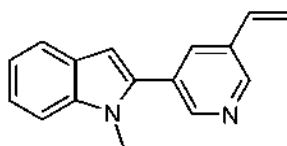
Ejemplo de referencia 105

(a) 3-Bromo-5-vinil-piridina



- 5 A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfina (3,16 g, 8,87 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añade gota a gota hexametildisilazano sódico (solución 1 M en THF, 9,67 ml, 9,67 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual se añade 5-bromo-piridin-3-carbaldehído (1,5 g, 8,06 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentra y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano-acetato de etilo, 7:3) para proporcionar 3-bromo-5-vinil-piridina en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/z 185,91 (M+H)⁺.

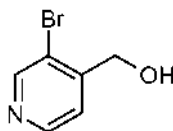
10 (b) 1-Metil-2-(5-vinil-piridin-3-il)-1H-indol



Se procesa 3-bromo-5-vinil-piridina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 100 para dar 1-metil-2-(5-vinil-piridin-3-il)-1H-indol. MS (ESI) m/z 235,40 (M+H)⁺.

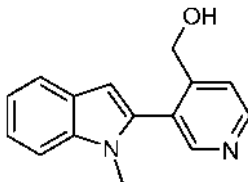
Ejemplo de referencia 106

15 (a) (3-Bromo-piridin-4-il)-metanol



- 20 A una solución de 3-bromo-piridin-4-carbaldehído (0,500 g, 2,68 mmol) en MeOH (5 ml) a 0 °C se le añade borohidruro sódico (0,122 g, 3,22 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h seguido de la retirada del disolvente al vacío. El residuo se disuelve de nuevo en DCM y se lava con agua dos veces. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío para proporcionar (3-bromo-piridin-4-il)-metanol en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) m/z 189,9 (M+H)⁺.

(b) [3-(1-Metil-1H-indol-2-il)-piridin-4-il]-metanol

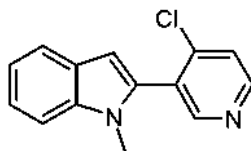


- 25 Un reactor para microondas se carga con ácido 1-metil-indolo-2-borónico (1,18 g, 6,78 mmol), (3-bromo-piridin-4-il)-metanol (0,850 g, 4,52 mmol), fosfato potásico (1,91 g, 9,04 mmol) y DMF (10 ml). El reactor se evacúa y se carga con nitrógeno tres veces y se añade Pd(PPh₃)₄ (0,261 g, 0,226 mmol). El reactor se evacúa y se carga con nitrógeno tres veces de nuevo. La mezcla se calienta a 120 °C durante 1 h bajo irradiación de microondas, después se diluye con acetato de etilo y se lava con agua tres veces. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío para proporcionar [3-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-4-il]-metanol en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,58 (s, 3 H), 4,57 (s, 2 H), 6,54 (s, 1H), 7,14 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,27 (ddd, $J=7,6, 1,1$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,67 (d, $J=5,1$ Hz, 1H).

HRMS (ESI) m/z 239,1177 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₅H₁₅N₂O: 239,1184].

Ejemplo de referencia 107

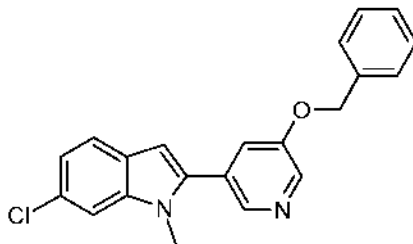
2-(4-Cloro-piridin-3-il)-1-metil-1H-indol



- 5 Se procesa 3-bromo-4-cloropiridina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 106b para dar 2-(4-cloropiridin-3-il)-1-metil-1H-indol. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,64 (s, 3 H), 6,61 (s, 1H), 7,14 (t, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,28 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,64 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,62 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H). HRMS (ESI) m/z 243,0686 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₄H₁₂ClN₂: 243,0689].

Ejemplo 109

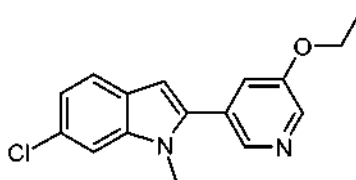
- 10 2-(5-Benciloxi-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indol



- 15 Un matraz se carga con 2-(5-benciloxi-piridin-3-il)-6-cloro-1H-indol (Ejemplo 98, 0,435 g, 1,29 mmol), carbonato de dimetilo (0,328 ml, 3,89 mmol), carbonato potásico (0,098 g, 0,714 mmol) y DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agita a 150 °C durante una noche. Después, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío, para dar un residuo que se purifica por cromatografía ultrarrápida (heptano-acetato de etilo, 1:1) para proporcionar 2-(5-benciloxi-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indol en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,70 (s, 3 H), 5,31 (s, 2 H), 6,67 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J*=8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,40 (m, 1H), 7,41 - 7,47 (m, 2 H), 7,49 - 7,55 (m, 3 H), 7,57 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J*=2,5, 1,8 Hz, 1H), 8,35 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,39 (d, *J*=2,8 Hz, 1H); HRMS (ESI) m/z 349,1108 [(M+H)⁺ Calc. para C₂₁H₁₈ClN₂O: 349,1108].
- 20

Ejemplo 110

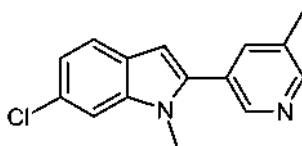
2-(5-Etoxi-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indol



- 25 Se procesa 2-(5-etoxi-piridin-3-il)-6-cloro-1H-indol (Ejemplo 99) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 109 para dar 2-(5-etoxi-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indol. MS (ESI) m/z 287,07 (M+H)⁺.

Ejemplo 111

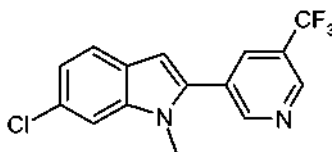
6-Cloro-2-(5-metil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indol



Se procesa 6-cloro-2-(5-metil-piridin-3-il)-1H-indol (Ejemplo 94) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 109 para dar 6-cloro-2-(5-metil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indol. MS (ESI) m/z 257,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 112

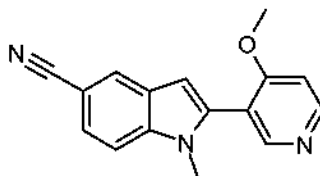
- 5 6-Cloro-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indol



Se procesa 6-cloro-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-1H-indol (Ejemplo 95) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 109 para dar 6-cloro-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indol. MS (ESI) m/z 311,0 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 114

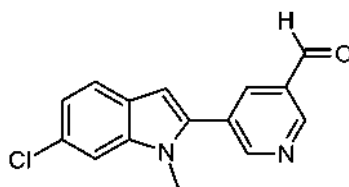
- 10 2-(4-Metoxi-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-5-carbonitrilo



- A una solución de 2-(4-metoxi-piridin-3-il)-1H-indolo-5-carbonitrilo (Ejemplo 90, 178 mg, 0,649 mmol) en DMF (4 ml) se le añade hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (78 mg, 1,95 mmol) y la suspensión se agita durante 30 min. yodometano (138 mg, 0,97 mmol) se añade entonces a la mezcla de reacción que se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade NaHCO₃ acuoso (3 ml) para interrumpir la reacción y la mezcla se filtra y se purifica por HPLC usando una Xbridge C18 con un gradiente de acetonitrilo en NH₄OH al 0,1 % para proporcionar 2-(4-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-5-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,59 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 6,67 (s, 1H), 7,27 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 8,11 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,60 (d, *J*=5,8 Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 264,1138 [(M+H)⁺ calc. para C₁₆H₁₄N₃O: 264,1137].

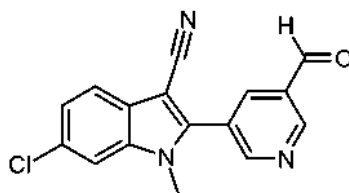
Ejemplo de referencia 126

- a) 6-Cloro-2-(5-formil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indol



- Un matraz se carga con 5-(6-cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-carbaldehído (Ejemplo 104, 7,8 g, 28,9 mmol), MeI (5,33 g, 37,5 mmol) y DMF (300 ml), y se añade NaH al 60 % en aceite mineral (1,386 g, 34,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita durante 2 h. Se añade agua (100 ml). La mezcla se extrae con EtOAc dos veces y la fase orgánica combinada se lava con agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de metanol del 0 al 2 %-DCM para dar 6-cloro-2-(5-formilpiridin-3-il)-1-metil-1H-indol. MS (ESI) m/z 271,0, 272,9 (M+H)⁺.

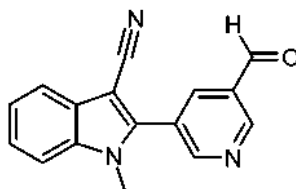
- 30 b) 6-Cloro-2-(5-formil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo



- 5 Un matraz se carga con 6-cloro-2-(5-formil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indol (10 g, 36,9 mmol) y acetonitrilo (1 l), y se añade isocianato de clorosulfonilo (15,68 g, 111 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita durante 10 min. Se añade DMF (18,9 g, 259 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añaden NaHCO₃ saturado (20 ml) y trietilamina (51,5 ml, 369 mmol), que se agita durante 10 min. La mezcla se concentra al vacío para dar un residuo que se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 5 %-DCM para dar 6-cloro-2-(5-formil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo. MS (ESI) *m/z* 296,0, 297,8 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 127

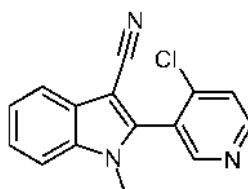
- 10 2-(5-formil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo



Se procesa 5-(1H-indol-2-il)-piridin-3-carbaldehído (Ejemplo 103) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 122 usando acetonitrilo en lugar de diclorometano, para dar 2-(5-formil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo. MS (ESI) *m/z* 262,02 (M+H)⁺.

- 15 **Ejemplo de referencia 128**

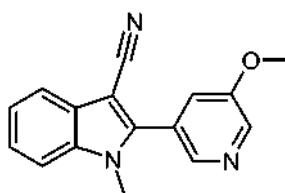
2-(4-Cloro-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo



- 20 Un matraz se carga con 2-(4-cloro-piridin-3-il)-1-metil-1H-indol (Ejemplo 107, 0,110 g, 0,418 mmol) y diclorometano (5 ml). Se añade isocianato de clorosulfonilo (0,091 ml, 1,04 mmol) y la reacción se agita durante 2 min, después de lo cual se añade DMF (1 ml). Después de 20 min más, la reacción se concentra al vacío y el residuo se purifica por HPLC de fase inversa con una columna Xbridge Shield RP18 y un gradiente de NH₄OH acuoso al 0,1 % en acetonitrilo para proporcionar 2-(4-cloro-piridin-3-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,74 (s, 3 H), 7,41 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,49 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,61 - 8,86 (m, 2H). HRMS (ESI) *m/z* 268,0635 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₅H₁₁ClN₃: 268,0641].
- 25

Ejemplo 129

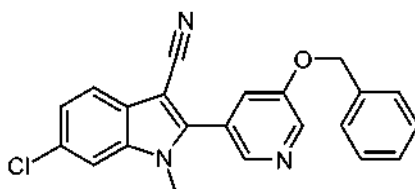
2-(5-Metoxi-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo



Se procesa 2-(5-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-1H-indol (Ejemplo 101) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 128 para dar 2-(5-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,87 (s, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 7,36 - 7,42 (m, 1H), 7,47 (td, $J=7,8$, 1,1 Hz, 1H), 7,67 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,72 - 7,77 (m, 2 H), 8,45 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J=2,8$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 264,1130 [(M+H) $^+$ Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$: 264,1137].

5 Ejemplo 130

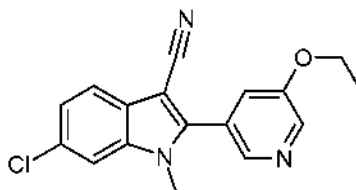
2-(5-Benciloxi-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo



10 Se procesa 2-(5-benciloxi-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indol (Ejemplo 109) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 128 para dar 2-(5-benciloxi-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,75 (s, 3 H), 5,33 (s, 2 H), 7,37 (dd, $J=8,3$, 1,8 Hz, 2 H), 7,44 (t, $J=7,3$ Hz, 2 H), 7,54 (d, $J=7,1$ Hz, 2 H), 7,71 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J=2,8$, 1,8 Hz, 1H), 8,45 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J=2,8$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 374,1070 [(M+H) $^+$ Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}$: 374,1060].

Ejemplo 131

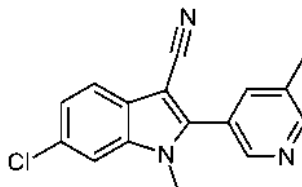
2-(5-Etoxi-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo



15 Se procesa 2-(5-etoxi-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indol (Ejemplo 110) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 128 para dar 2-(5-etoxi-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,51 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 4,27 (c, $J=6,9$ Hz, 2 H), 7,37 (dd, $J=8,6$, 1,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,74 (m, 2 H), 7,76 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J=2,8$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 312,0893 [(M+H) $^+$ Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}$: 312,0904].

Ejemplo 132

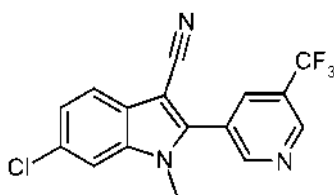
6-Cloro-2-(5-metil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo



25 Se procesa 6-cloro-2-(5-metil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indol (Ejemplo 111) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 128 para dar 6-cloro-2-(5-metil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,44 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 7,36 (dd, $J=8,3$, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,65 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J=2,0$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 282,0803 [(M+H) $^+$ Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_3$: 282,0798].

Ejemplo 133

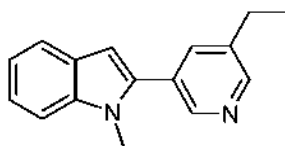
30 6-Cloro-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo



Se procesa 6-cloro-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indol (Ejemplo 112) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 128 para dar 6-cloro-2-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,82 (s, 3 H), 7,39 (dd, *J*=8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 8,00 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,22 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 9,23 (d, *J*=1,3 Hz, 1H). HRMS (ESI) *m/z* 377,0790 [(M+H+CH₃CN)⁺ Calc. para C₁₈H₁₃ClF₃N₄: 377,0781].

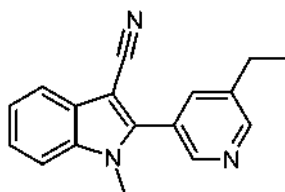
Ejemplo 137

(a) 1-Metil-2-(5-etil-piridin-3-il)-1H-indol



10 A una solución de 1-metil-2-(5-vinil-piridin-3-il)-1H-indol (Ejemplo 105, 0,473 g, 2,02 mmol) en metanol (10 ml) se le añade paladio sobre carbono (0,215 g, 0,202 mmol). La mezcla de reacción se agita a 55 °C en una atmósfera de H₂ durante 16 h. Después, se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de celite. La capa de celite se lava con metanol vigorosamente y el filtrado combinado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano-acetato de etilo, 3:1) para proporcionar 1-metil-2-(5-etil-piridin-3-il)-1H-indol
15 en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) *m/z* 237,24 (M+H)⁺.

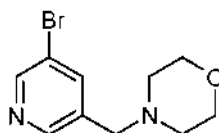
(b) 2-(5-Etil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo



Se procesa 1-metil-2-(5-etil-piridin-3-il)-1H-indol de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 128 para dar 2-(5-etil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,40 (t, *J*=7,6 Hz, 3 H), 2,89 (c, *J*=7,7 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 7,35 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,50 (m, 1H), 7,67 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J*=7,9, 0,8 Hz, 1H), 8,06 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,66 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 8,70 (d, *J*=2,0 Hz, 1H). HRMS (ESI) *m/z* 262,1351 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₇H₁₆N₃: 262,1344].

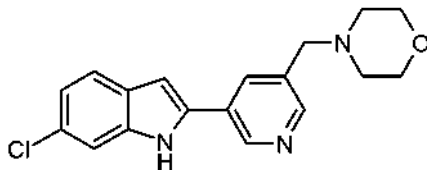
Ejemplo 150

(a) 1-(5-Bromo-piridin-3-ilmetil)-morfolina



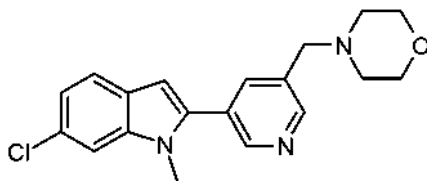
25 A una solución de 3-bromo-5-carboxaldehído piridina (0,400 g, 2,086 mmol) en dicloroetano (10 ml) a 0 °C se le añade morfolina (0,275 g, 3,129 mmol) seguido de Na(OAc)₃BH (0,931 g, 4,172 mmol). Después de 2 h, el baño de refrigeración se retira. Después de agitar durante una noche, la mezcla se diluye con diclorometano (0,2 l) y se lava dos veces con agua y salmuera. La fase acuosa combinada se extrae (dos veces) con diclorometano. La fase orgánica combinada se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra para dar un residuo que se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano-metanol, 99:1 a 49:1) para dar 1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-morfolina en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) *m/z* 257 y 259 (M+H)⁺.

(b) 6-Cloro-2-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-1H-indol



5 Se procesan 1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-morfolina y ácido 6-cloro-1-Boc-indolo-2-borónico de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 91 para dar 6-cloro-2-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-1H-indol. MS (ESI) m/z 328,2 (M+H)⁺.

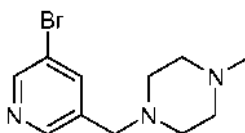
(c) 6-Cloro-1-metil-2-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-1H-indol



10 Se procesa 6-cloro-2-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-1H-indol de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 109 para proporcionar 6-cloro-1-metil-2-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-1H-indol. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,52 - 2,60 (m, 4 H), 3,70 (s, 2 H), 3,72 - 3,77 (m, 4 H), 3,79 (s, 3 H), 6,70 (s, 1H), 7,11 (dd, $J=8,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,59 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,06 (t, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J=2,0$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 342,1369 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₉H₂₁ClN₃O: 342,1373].

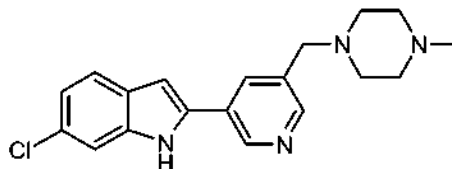
Ejemplo 151

(a) 1-(5-Bromo-piridin-3-ilmetil)-4-metil-piperazina



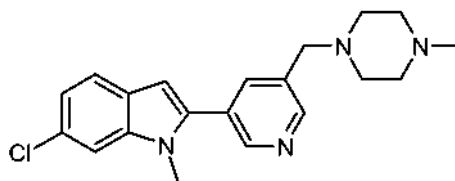
15 A una solución de 3-bromo-5-carboxaldehído piridina (0,400 g, 2,086 mmol) en dicloroetano (10 ml) a 0 °C se le añade 1-metilpiperazina (0,317 g, 3,129 mmol) seguido de Na(OAc)₃BH (0,931 g, 4,172 mmol). Después de 2 h, el baño de refrigeración se retira. Después de agitar durante una noche, la mezcla se diluye con diclorometano (0,2 l) y se lava con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra para dar 1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-4-metil-piperazina en forma de un sólido de color amarillo. (ESI) m/z 270 y 272 (M+H)⁺.

(b) 6-Cloro-2-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1H-indol



25 Se procesan 1-(5-Bromo-piridin-3-ilmetil)-4-metil-piperazina y ácido 6-cloro-1-Boc-indolo-2-borónico de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 91 para dar 6-cloro-2-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1H-indol. (ESI) m/z 341,1 (M+H)⁺.

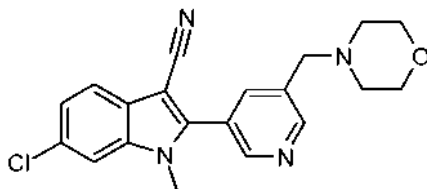
(c) 6-Cloro-1-metil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1H-indol



- 5 Se procesa 6-cloro-1-metil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1H-indol de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 109 para proporcionar 6-cloro-1-metil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1H-indol. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,33 (s, 3 H), 2,60 (s a, 8 H), 3,73 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 6,70 (s, 1H), 7,11 (dd, $J=8,5$, 1,9 Hz, 1H), 7,53 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,05 (t, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J=2,0$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 355,1688 [(M+H) $^+$ Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_4$: 355,1689].

Ejemplo 152

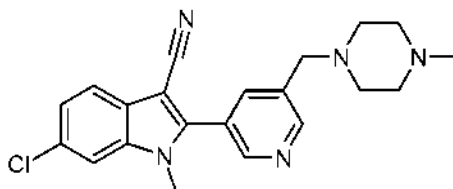
6-Cloro-1-metil-2-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo



- 10 Se procesa 6-cloro-1-metil-2-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-1H-indol (Ejemplo 150) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 128 para dar 6-cloro-1-metil-2-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,51 - 2,66 (m, 4 H), 3,69 - 3,79 (m, 6 H), 3,85 (s, 3 H), 7,38 (dd, $J=8,3$, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,20 (t, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,77 (dd, $J=13,3$, 2,1 Hz, 2 H). HRMS (ESI) m/z 367,1321 [(M+H) $^+$ Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}$: 367,1326].

15 Ejemplo 153

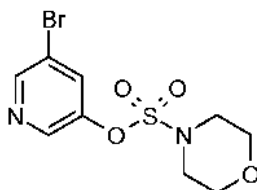
6-Cloro-1-metil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1H-indolo-3-carbonitrilo



- 20 Se procesa 6-cloro-1-metil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1H-indol (Ejemplo 151) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 128 para dar 6-cloro-1-metil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1H-indolo-3-carbonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,34 (s, 3 H), 2,61 (s a, 8 H), 3,77 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 7,38 (dd, $J=8,6$, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,18 (t, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,75 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,79 (d, $J=2,3$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 380,1624 [(M+H) $^+$ Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_5$: 380,1642].

Ejemplo 160

(a) 5-bromo-piridin-3-il éster del ácido morfolin-4-sulfónico

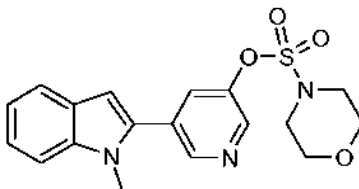


25

Un matraz se carga con 5-bromo-piridin-3-ol (0,310 g, 1,78 mmol), fosfato potásico (0,982 g, 4,63 mmol) y acetona (10 ml), y se añade gota a gota cloruro de morfolin-4-sulfonilo (0,529 g, 2,85 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se añade NaHCO_3 saturado en agua (1 ml) y la mezcla se concentra al

vacío. El residuo se purifica sobre cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 9:1 a 4:1 de heptano-acetato de etilo para dar 5-bromo-piridin-3-il éster del ácido morfolin-4-sulfónico. MS (ESI) m/z 322,9 y 324,9 (M+H)⁺.

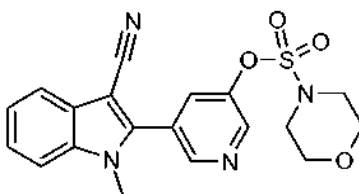
(b) 5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il éster del ácido morfolin-4-sulfónico



5

5-bromo-piridin-3-il éster del ácido morfolin-4-sulfónico y ácido *N*-metil-indolborónico se procesan de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 100 para dar 5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il éster del ácido morfolin-4-sulfónico. MS (ESI) m/z 374,1 (M+H)⁺

(c) 5-(3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il éster del ácido morfolin-4-sulfónico



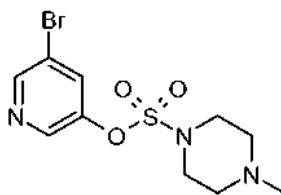
10

Se procesa 5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il éster del ácido morfolin-4-sulfónico de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 128 para dar 5-(3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il éster del ácido morfolin-4-sulfónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,38 - 3,43 (m, 4 H), 3,66 - 3,70 (m, 4 H), 3,81 (s, 3 H), 7,34 - 7,39 (m, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 1H), 7,73 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J*=2,5, 2,0 Hz, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,90 (d, *J*=1,8 Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 399,1124 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₉H₁₉N₄O₄S: 399,1127].

15

Ejemplo 161

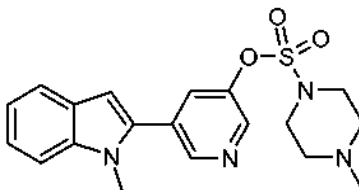
(a) 5-bromo-piridin-3-il éster del ácido 4-metil-piperazin-1-sulfónico



20

Se procesa cloruro de 4-metil-piperazin-1-sulfonilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 160a para dar 5-bromo-piridin-3-il éster del ácido 4-metil-piperazin-1-sulfónico. MS (ESI) m/z 335,9 y 337,9 (M+H)⁺.

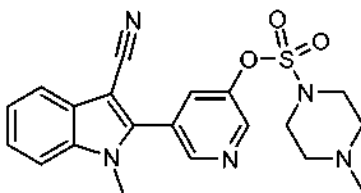
(b) 5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il éster del ácido 4-metil-piperazin-1-sulfónico



25

Se procesan 5-bromo-piridin-3-il éster del ácido 4-metil-piperazin-1-sulfónico y ácido *N*-metil-indolborónico de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 100 para dar 5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il éster del ácido 4-metil-piperazin-1-sulfónico. MS (ESI) m/z 387,1 (M+H)⁺.

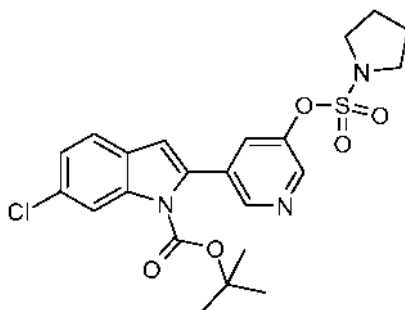
(c) 5-(3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il éster del ácido 4-metil-piperazin-1-sulfónico



5 Se procesa 5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il éster del ácido 4-metilpiperazin-1-sulfónico de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 128 para dar 5-(3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il éster del ácido 4-metilpiperazin-1-sulfónico. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,21 (s, 3 H), 2,38 - 2,43 (m, 4 H), 3,38 - 3,43 (m, 4 H), 3,81 (s, 3 H), 7,34 - 7,39 (m, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 1H), 7,73 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J=2,5, 1,8$ Hz, 1H), 8,84 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,90 (d, $J=1,8$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 412,1443 [(M+H) $^+$ Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 412,1443].

Ejemplo 162

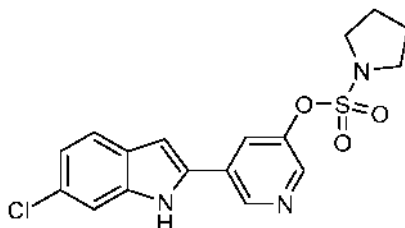
(a) éster terc-butílico del ácido 6-cloro-2-[5-(pirrolidin-1-sulfoniloxi)-piridin-3-il]-indolo-1-carboxílico



10

Se procesan cloruro de 1-pirrolidin-sulfonilo y éster terc-butílico del ácido 6-cloro-2-(5-hidroxi-piridin-3-il)-indolo-1-carboxílico (Ejemplo 160a) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 160b para dar éster terc-butílico del ácido 6-cloro-2-[5-(pirrolidin-1-sulfoniloxi)-piridin-3-il]-indolo-1-carboxílico, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 478,1 (M+H) $^+$.

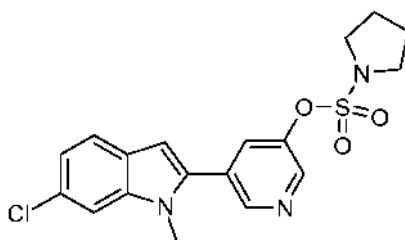
15 (b) 5-(6-cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-il éster del ácido pirrolidin-1-sulfónico



20

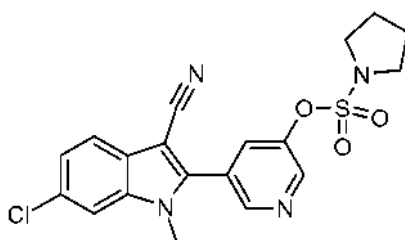
Se disuelve éster terc-butílico del ácido 6-cloro-2-[5-(pirrolidin-1-sulfoniloxi)-piridin-3-il]-indolo-1-carboxílico en DCM (2 ml), y la mezcla se enfría a 0 °C. Se añade TFA (2 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añade bicarbonato sódico saturado y la mezcla se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío para proporcionar 5-(6-cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-il éster del ácido pirrolidin-1-sulfónico en forma de un aceite que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 376,2 (M+H) $^+$.

(c) 5-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il éster del ácido pirrolidin-1-sulfónico



Se procesa 5-(6-cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-il éster del ácido pirrolidin-1-sulfónico de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 109 para dar 5-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il éster del ácido pirrolidin-1-sulfónico. MS (ESI) m/z 392,0 (M+H)⁺.

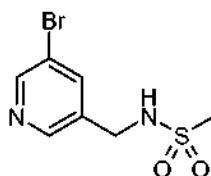
- 5 (d) 5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il éster del ácido pirrolidin-1-sulfónico



- 10 Se procesa 5-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il éster del ácido pirrolidin-1-sulfónico de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 128 para dar 5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il éster del ácido pirrolidin-1-sulfónico. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,01 - 2,09 (m, 4 H), 3,53 - 3,60 (m, 4 H), 3,85 (s, 3 H), 7,39 (dd, $J=8,3$, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J=2,5$, 1,8 Hz, 1H), 8,81 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,85 (d, $J=1,8$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 417,0788 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₉H₁₉N₄O₃SCl: 417,0788].

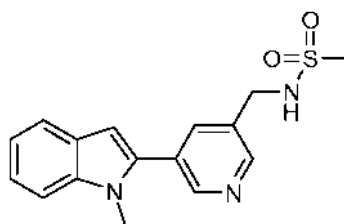
Ejemplo 163

- (a) *N*-(5-Bromo-piridin-3-ilmetil)-metanosulfonamida



- 15 A una solución de 5-bromo-3-piridin-carboxaldehído (1,5 g, 7,9 mmol), metanosulfonamida (0,5 g, 5,3 mmol), ácido acético (0,637 g, 10,6 mmol), trietilamina (1,07 g, 10,6 mmol) en DCE (50 ml) a temperatura ambiente se le añade NaBH(OAc)₃ (3,14 g, 14,84 mmol). La mezcla de reacción se agita durante una noche. Se añade NaHCO₃ acuoso (20 ml) y la fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae con diclorometano y la fase orgánica combinada se
20 seca sobre Na₂SO₄. La concentración proporciona un residuo que se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de metanol en diclorometano para proporcionar *N*-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-metanosulfonamida en forma de un sólido. MS (ESI) m/z 266,9 (M+H)⁺.

- (b) *N*-[5-(1-Metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida

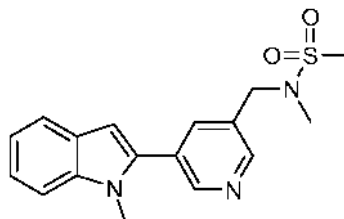


- 25 Se procesan *N*-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-metanosulfonamida y ácido *N*-metil-indolborónico de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 100 para dar *N*-[5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida. ¹H RMN

(400 MHz, MeOD) δ ppm 3,03 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,45 (s, 2 H), 6,70 (s, 1H), 7,13 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H), 7,23 - 7,31 (m, 1H), 7,48 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,10 (t, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J=2,0$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 316,1108 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₆H₁₈N₃O₂S: 316,1120].

Ejemplo 164

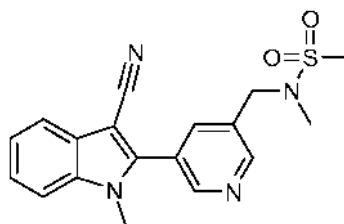
5 *N*-Metil-*N*-[5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida



Se procesa *N*-[5-(1-Metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida (Ejemplo 163) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 114 para dar *N*-metil-*N*-[5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,77 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 4,41 (s, 2 H), 6,72 (s, 1H), 7,07 - 7,13 (m, 1H), 7,20 - 7,25 (m, 1H), 7,54 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,95 (t, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,78 (d, $J=2,0$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 330,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 165

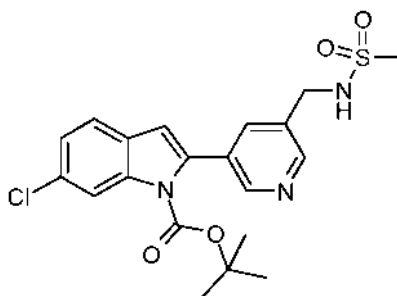
N-Metil-*N*-[5-(1-metil-3-ciano-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida



15 Se procesa *N*-Metil-*N*-[5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida (Ejemplo 164) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 128 para dar *N*-metil-*N*-[5-(1-metil-3-ciano-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,80 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,46 (s, 2 H), 7,34 - 7,39 (m, 1H), 7,42 - 7,47 (m, 1H), 7,72 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,09 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,77 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J=2,3$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 355,1229 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₈H₁₉N₄O₂S: 355,1229].

20 Ejemplo 166

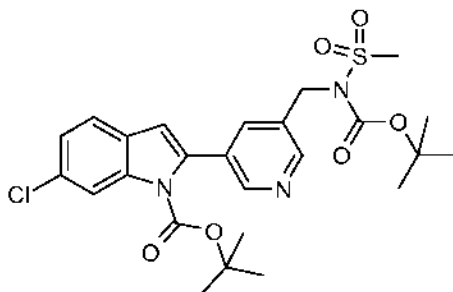
(a) Éster terc-butílico del ácido 6-cloro-2-[5-(metanosulfonil-amino-metil)-piridin-3-il]-indolo-1-carboxílico



Un matraz se carga con *N*-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-metanosulfonamida (Ejemplo 163a, 530 mg, 2 mmol), ácido *N*-Boc-6-cloro-indolo-2-borónico (525 mg, 3,0 mmol), *s*-Phos (41 mg, 0,10 mmol), fosfato potásico finamente triturado (849 mg, 4,0 mmol) y tolueno (20 ml), y la mezcla se desgasifica durante 15 min. Se añade Pd₂dba₃ (37 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se agita a 85 °C durante 1 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con DCM y se añade gel de sílice (10 g). La mezcla se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 90 %-heptano para dar éster terc-butílico

del ácido 6-cloro-2-[5-(metanosulfonilamino-metil)-piridin-3-il]-indolo-1-carboxílico. MS (ESI) m/z 436,1 y 437,9 (M+H)⁺.

(b) éster terc-butílico del ácido 6-cloro-2-[5-(metanosulfonil-(terc-butoxicarbonil)-amino-metil)-piridin-3-il]-indolo-1-carboxílico

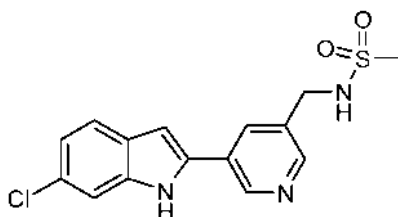


5

A una solución de éster terc-butílico del ácido 6-cloro-2-[5-(metanosulfonilamino-metil)-piridin-3-il]-indolo-1-carboxílico (530 mg, 1,22 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añaden Boc₂O (398 mg, 1,82 mmol) y DMAP (15 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agita durante 1 h. Se añade gel de sílice (1 g) y la mezcla se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar éster terc-butílico del ácido 6-cloro-2-[5-(metanosulfonil-(terc-butoxicarbonil)-amino-metil)-piridin-3-il]-indolo-1-carboxílico. MS (ESI) m/z 536,2 y 538,1 (M+H)⁺.

10

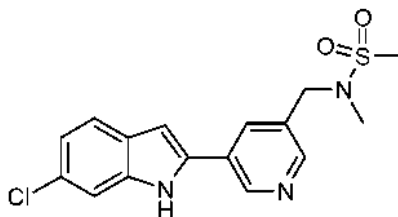
(c) *N*-[5-(6-Cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida



15

Un matraz se carga con éster terc-butílico del ácido 6-cloro-2-[5-(metanosulfonil-(terc-butoxicarbonil)-aminometil)-piridin-3-il]-indolo-1-carboxílico (0,52 g, 0,97 mmol) y TFA (5 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentra al vacío para dar *N*-[5-(6-cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 336,0 y 337,9 (M+H)⁺.

(d) *N*-[5-(6-Cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-*N*-metil-metanosulfonamida



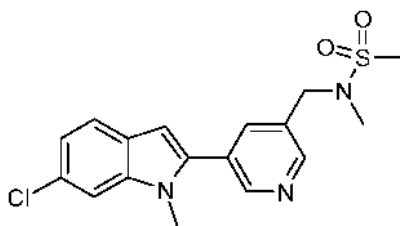
20

Un matraz se carga con *N*-[5-(6-cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida (670 mg, 1,49 mmol), DMF (10 ml), carbonato de dimetilo (403 mg, 4,47 mmol) y carbonato potásico (319 mg, 2,31 mmol), y la mezcla se agita a 150 °C durante 5 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se purifica usando Xbridge C18 eluyendo con un gradiente de 1:9 a 9:1 de acetonitrilo-agua para dar *N*-[5-(6-cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-*N*-metil-metanosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,74 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 4,35 (s, 2 H), 7,04 (dd, *J*=8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 8,14 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,47 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 9,05 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 11,92 (s, 1H). HRMS (ESI) m/z 350,0738 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₆H₁₇ClN₃O₂S: 350,0730].

25

Ejemplo 167

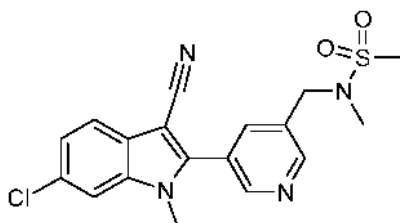
N-[5-(6-Cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-*N*-metil-metanosulfonamida



El método descrito en el Ejemplo 166d también genera *N*-[5-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-*N*-metil-metanosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,78 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 4,41 (s, 2 H), 6,76 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J=8,5$, 1,9 Hz, 1H), 7,62 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,96 (t, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,78 (d, $J=2,2$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 364,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 168

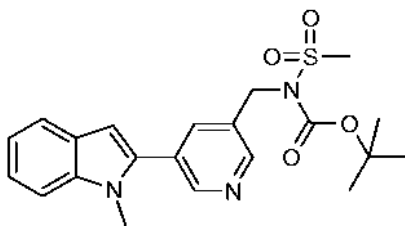
N-[5-(6-Cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-*N*-metil-metanosulfonamida



Se procesa *N*-[5-(6-Cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-*N*-metil-metanosulfonamida (Ejemplo 167) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 128 para dar *N*-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-*N*-metil-metanosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,78 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 4,45 (s, 2 H), 7,37 (dd, $J=8,5$, 1,9 Hz, 1H), 7,73 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,08 (t, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,76 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,85 (d, $J=2,0$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 389,0835 [(M+H) $^+$ Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$: 389,0839].

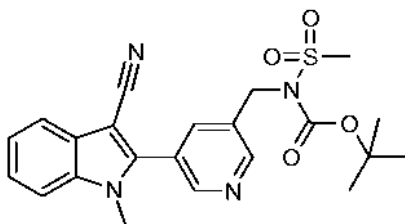
Ejemplo 169

(a) 2-[5-(Metanosulfonil-(terc-butoxicarbonil)-amino-metil)-piridin-3-il]-1-metil-indol



A una solución de *N*-[5-(1-Metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida (Ejemplo 163b) (337 mg, 0,200 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añaden Boc_2O (293 mg, 1,34 mmol) y DMAP (14 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 h y después de la eliminación del disolvente, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 2-[5-(metanosulfonil-(terc-butoxicarbonil)-amino-metil)-piridin-3-il]-1-metil-indol. MS (ESI) m/z 416,2 (M+H) $^+$.

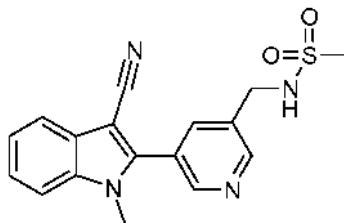
(b) 2-[5-(Metanosulfonil-(terc-butoxicarbonil)-amino-metil)-piridin-3-il]-1-metil-3-ciano-indol



A una solución de 2-[5-(metanosulfonil-(terc-butoxicarbonil)-amino-metil)-piridin-3-il]-1-metil-indol (350 mg, 0,842

mmol) en diclorometano (10 ml) se le añade isocianato de clorosulfonilo (0,358 g, 2,53 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 min, después de lo cual se le añade DMF anhidra (2 ml). Después de 1 h, la mezcla se concentra hasta un volumen de 3 ml, y se filtró. La purificación por RP HPLC proporciona 2-[5-(metanosulfonil-(terc-butoxicarbonil)-amino-metil)-piridin-3-il]-1-metil-3-ciano-indol. MS (ESI) m/z 441,1 (M+H)⁺.

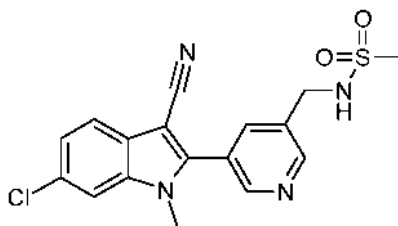
5 (c) *N*-[5-(3-Ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida



2-[5-(Metanosulfonil-(terc-butoxicarbonil)-amino-metil)-piridin-3-il]-1-metil-3-ciano-indol (260 mg, 0,59 mmol) en TFA (3 ml) a temperatura ambiente se agita durante 30 min. Después, el disolvente se elimina al vacío y el residuo se purifica por RP HPLC. Las fracciones que contienen el producto se agrupan y se concentran, y el residuo se purifica adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de metanol-diclorometano) para dar *N*-[5-(3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,97 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 4,36 (s a, 2 H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 1H), 7,69 - 7,79 (m, 3 H), 8,10 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,77 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J=2,3$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 341,1068 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₇H₁₇N₄O₂S: 341,1072].

15 **Ejemplo 170**

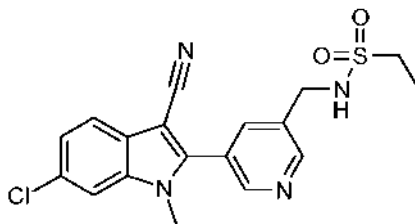
N-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida



Se agitan 6-cloro-2-(5-formil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 126, 50 mg, 0,169 mmol) y metanosulfonamida (24 mg, 0,254 mmol), ácido acético (20 mg, 0,338 mmol), trietilamina (34 mg, 0,338 mmol) en DCE (10 ml) durante 30 min a temperatura ambiente antes de añadir NaBH(OAc)₃ (100 mg, 0,473 mmol). La mezcla de reacción se agita durante una noche. Se añade NaHCO₃ (1 ml) y los disolventes se retiran al vacío. El residuo se purifica usando una columna Sunfire C18 con un gradiente de acetonitrilo en TFA acuoso al 0,1% y se purifica adicionalmente con una columna Xbridge C18 usando un gradiente de acetonitrilo en NH₄OH al 0,1% para dar *N*-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,97 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 4,36 (s, 2 H), 7,37 (dd, $J=8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,97 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,10 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,78 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J=2,3$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 375,0681 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₇H₁₆ClN₄O₂S: 375,0682].

Ejemplo 171

N-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-etanosulfonamida

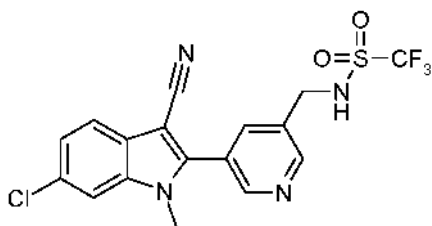


6-cloro-2-(5-formil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 126b, 2,0 g, 6,09 mmol), etanosulfonamida (1,33 g, 12,17 mmol) y tolueno (250 ml), y se añade gota a gota isopropóxido de titanio (IV) (2,59 g, 9,13 mmol). La

mezcla se agita a 120 °C durante una noche. Después, la mezcla se concentra al vacío. El residuo se recoge en DCM (150 ml) y MeOH (150 ml), y se añade NaBH₄ (0,461 g, 12,17 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a 0 °C durante 30 min. Se añade agua (50 ml), y la mezcla se agita durante 5 min. La suspensión se filtra a través de una capa de celite. La capa celite se lava con DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para dar un residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo). Las fracciones resultantes que contienen el producto se concentran y se purifican de nuevo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano-metanol, 1:0 a 97:3). El producto concentrado se disuelve de nuevo en MeOH (500 ml) a 60 °C y se concentra al vacío para dar *N*-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-etanosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H), 3,06 (c, *J*=7,3 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 4,34 (d, *J*=6,3 Hz, 2 H), 7,37 (dd, *J*=8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,77 (t, *J*=6,2 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,09 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,78 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,80 (d, *J*=1,8 Hz, 1H). HRMS (ESI) *m/z* 389,0853 [(*M*+*H*)⁺ Calc. para C₁₈H₁₇ClN₄O₂S: 389,0839].

Ejemplo 172

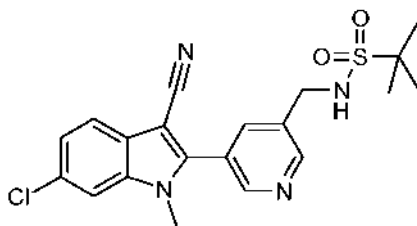
N-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-*C,C,C*-trifluorometanosulfonamida



Se procesan 6-cloro-2-(5-formil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 126) y trifluorometanosulfonamida de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 170 para dar *N*-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-*C,C,C*-trifluorometanosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,78 (s, 3 H), 4,56 (s, 2 H), 7,37 (dd, *J*=8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 8,09 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,78 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,83 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 10,16 (s a, 1H). HRMS (ESI) *m/z* 429,0412 [(*M*+*H*)⁺ Calc. para C₁₇H₁₃ClF₃N₄O₂S: 429,0400].

Ejemplo 173

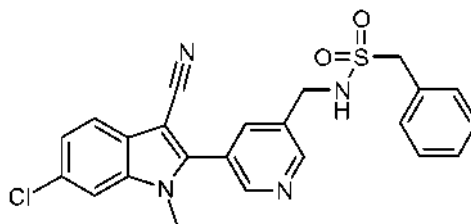
[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfónico



Se procesan 6-cloro-2-(5-formil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 126) y amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfónico de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 170 para dar [5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,32 (s, 9 H), 3,78 (s, 3 H), 4,43 (d, *J*=6,1 Hz, 2 H), 7,37 (dd, *J*=8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,65 (t, *J*=6,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,06 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,77 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,80 (d, *J*=2,0 Hz, 1H). HRMS (ESI) *m/z* 417,1150 [(*M*+*H*)⁺ Calc. para C₂₀H₂₁ClN₄O₂S: 417,1152].

Ejemplo 174

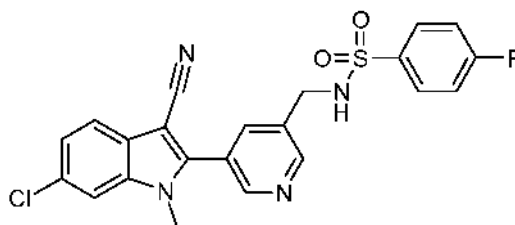
N-[5-(6-Cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-*C*-fenil-metanosulfonamida



- 5 Se procesan 6-cloro-2-(5-formil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 126) y fenil-metanosulfonamida de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 170 para dar *N*-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-C-fenil-metanosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,77 (s, 3 H), 4,31 (s, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 7,30 - 7,41 (m, 6 H), 7,73 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,97 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,03 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,73 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,79 (d, *J*=2,0 Hz, 1H). HRMS (ESI) *m/z* 451,1006 [(*M*+*H*)⁺ Calc. para C₂₃H₂₀ClN₄O₂S: 451,0996].

Ejemplo 175

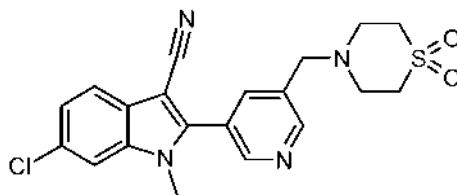
N-[5-(6-Cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-4-fluoro-bencenosulfonamida



- 10 Se procesan 6-cloro-2-(5-formil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 126) y 4-fluoro-bencenosulfonamida de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 170 para dar *N*-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-4-fluoro-bencenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,74 (s, 3 H), 4,23 (s, 2 H), 7,33 - 7,41 (m, 3 H), 7,72 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,82 - 7,88 (m, 2 H), 7,95 (d, *J*=1,5 Hz, 2 H), 8,44 (s, 1H), 8,62 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,73 (d, *J*=2,0 Hz, 1H). HRMS (ESI) *m/z* 455,0746 [(*M*+*H*)⁺ Calc. para C₂₂H₁₇ClFN₄O₂S: 455,0745].

15 Ejemplo 176

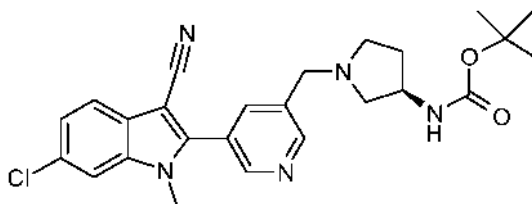
6-Cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo



- 20 Se procesan 6-cloro-2-(5-formil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 126) y tiomorfolin-1,1-dióxido de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 170 para dar 6-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,93 - 2,98 (m, 4 H), 3,12 - 3,18 (m, 4 H), 3,81 (s, 3 H), 3,87 (s, 2 H), 7,37 (dd, *J*=8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,13 (t, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,75 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,81 (d, *J*=2,3 Hz, 1H). HRMS (ESI) *m/z* 415,1015 [(*M*+*H*)⁺ Calc. para C₂₀H₂₀ClN₄O₂S: 415,0996].

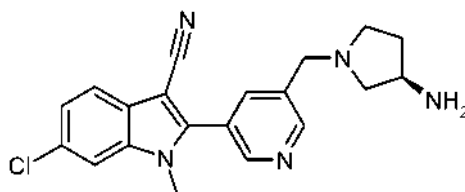
Ejemplo 178

- 25 (a) éster terc-butílico del ácido {(*R*)-1-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-carbámico



Se procesan 6-cloro-2-(5-formil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 126) y éster terc-butílico del ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 170 para dar éster terc-butílico del ácido {(R)-1-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-carbámico. MS (ESI) m/z 466,17 (M+H)⁺.

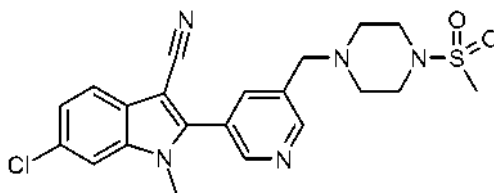
(b) 2-[5-((R)-3-Amino-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo



A una solución de éster terc-butílico del ácido {(R)-1-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-carbámico (140 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añade TFA (2 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Después, los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se purifica por Xbridge C18 con un gradiente de acetonitrilo en NH₄OH al 0,1 % para dar 2-[5-((R)-3-amino-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33 - 1,43 (m, 1H), 1,64 (s a, 2 H), 1,97 - 2,08 (m, 1H), 2,21 (dd, *J*=9,0, 4,9 Hz, 1H), 2,59 - 2,68 (m, 1H), 2,71 (dd, *J*=9,1, 6,6 Hz, 1H), 3,32 - 3,39 (m, 1H), 3,72 (c, *J*=13,6 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 7,36 (dd, *J*=8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,96 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,05 (t, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,72 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,77 (d, *J*=2,3 Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 366,1483 [(M+H)⁺ Calc. para C₂₀H₂₁ClN₅: 366,1485].

Ejemplo 180

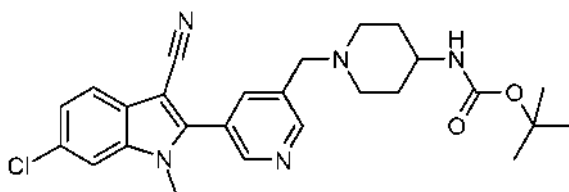
6-Cloro-2-[5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo



Se procesan 6-cloro-2-(5-formil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 126) y 1-metanosulfonilpiperazina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 170 para dar 6-cloro-2-[5-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,55 (t, *J*=4,5 Hz, 4 H), 3,14 (t, *J*=4,5 Hz, 4 H), 3,30 (s, 3 H), 3,72 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 7,36 (dd, *J*=8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,96 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,06 (t, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,73 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,80 (d, *J*=2,0 Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 444,1265 [(M+H)⁺ Calc. para C₂₂H₂₅ClN₅: 444,1261].

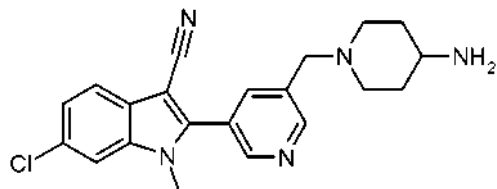
Ejemplo 181

(a) éster terc-butílico del ácido {1-[5-(6-Cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-piperidin-4-il}-carbámico



Se procesan 6-cloro-2-(5-formil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 126) y éster terc-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 170 para dar éster terc-butílico del ácido {1-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-piperidin-4-il}-carbámico. MS (ESI) m/z 480,1 (M+H)⁺.

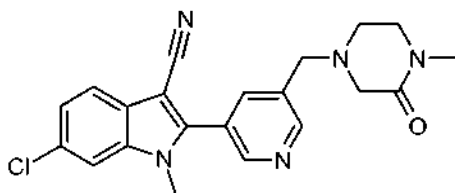
- 5 (b) 2-[5-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo



Se procesan éster terc-butílico del ácido {1-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-piperidin-4-il}-carbámico de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 178b para dar 2-[5-(4-amino-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm (sal trifluoroacetato) 1,75 (s a, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 3,08 (s a, 2 H), 3,54 (s a, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,47 (s a, 2 H), 7,39 (dd, $J=8,3$, 1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,09 (s a, 3 H), 8,27 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,11 (s a, 1H). HRMS (ESI) m/z 380,1630 [(M+H)⁺ Calc. para C₂₁H₂₃ClN₅: 380,1642].

Ejemplo 183

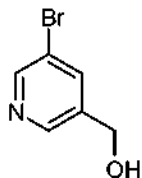
6-Cloro-1-metil-2-[5-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1H-indolo-3-carbonitrilo



Se procesaron 6-cloro-2-(5-formil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 126) y 1-metil-piperazin-2-ona de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 170 para dar 6-cloro-1-metil-2-[5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1H-indolo-3-carbonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,70 (s a, 2 H), 2,82 (s, 3 H), 3,09 (s, 2 H), 3,29 (dd, $J=11,0$, 5,4 Hz, 2 H), 3,73 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 7,36 (dd, $J=8,6$, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,74 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J=2,0$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 394,1437 [(M+H)⁺ Calc. para C₂₁H₂₁ClN₅O: 394,1435].

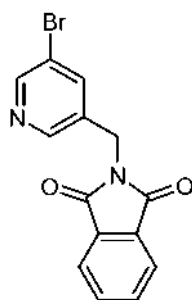
Ejemplo 186

(a) 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-metanol



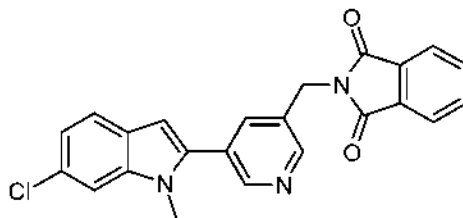
Un matraz se carga con 5-bromo-piridin-3-carbaldehído (5,0 g, 26,1 mmol) y metanol (200 ml) y se enfría a 0 °C. Se añade borohidruro sódico (2,99 g, 78,23 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retira al vacío. El residuo se disuelve de nuevo en diclorometano y se lava con agua dos veces. La capa acuosa combinada se satura con cloruro sódico y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío para proporcionar 2-(5-bromo-piridin-3-il)-metanol en forma de un sólido. MS (ESI) m/z 189,9 (M+H)⁺

(b) 2-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-isoindolo-1,3-diona



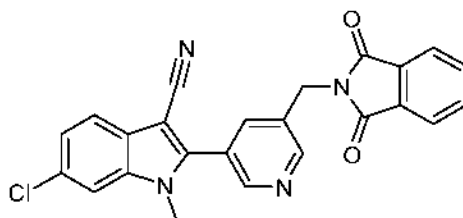
- 5 Un matraz se carga con 2-(5-bromo-piridin-3-il)-metanol (4,70 g, 23,75 mmol), ftalimida (3,92 g, 26,12 mmol), tributilfosfina (11,04 ml, 44,527 mmol) y THF (50 ml). Se añade 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (11,80 g, 46,31 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 h, se diluye con acetato de etilo y se lava con agua tres veces. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío para dar un residuo que se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano-acetato de etilo, 1:1) para proporcionar 2-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-isoindolo-1,3-diona en forma de un sólido. MS (ESI) m/z 319,1 (M+H)⁺.

(c) 2-[5-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-isoindolo-1,3-diona



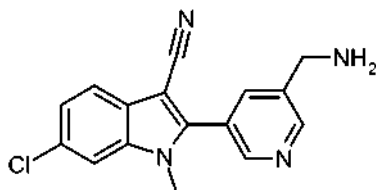
- 10 Se procesan ácido 6-cloro-1-metil-indolo-2-borónico y 2-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-isoindolo-1,3-diona de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 100 para dar 2-[5-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-isoindolo-1,3-diona. MS (ESI) m/z 402,1 (M+H)⁺.

(d) 6-cloro-2-[5-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo



- 15 Se procesa 2-[5-(6-Cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-isoindolo-1,3-diona de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 128 para dar 6-cloro-2-[5-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo en forma de un sólido. MS (ESI) m/z 427,0 (M+H)⁺.

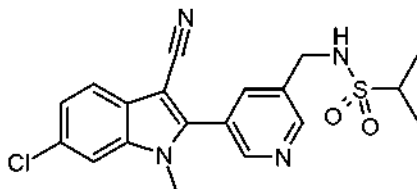
(e) 2-(5-Aminometil-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo



- 20 A una solución de 6-cloro-2-[5-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (8,96 g, 18,89 mmol) en etanol (200 ml) se le añade hidrazina (12,10 ml, 378 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante una noche. Después, la mezcla se filtra y los sólidos se lavan con acetato de etilo. El filtrado se concentra parcialmente para retirar acetato de etilo. Se añade HCl acuoso 1 M, y la mezcla acuosa se lava con EtOAc. La capa acuosa se basicifica entonces con NaOH acuoso 4 M y se extrae con diclorometano tres veces. Los extractos de diclorometano se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran al vacío para proporcionar 2-(5-aminometil-piridin-3-il)-6-
- 25

cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo en forma de un sólido. MS (ESI) m/z 297,0 (M+H)⁺

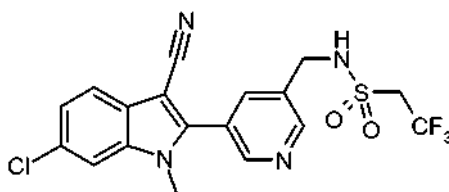
(f) [5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido propano-2-sulfónico



5 Un matraz se carga con 2-(5-aminometil-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (0,075 g, 0,253 mmol) y diclorometano (2 ml). Se añaden cloruro de isopropilsulfonilo (0,031 ml, 0,278 mmol) y trietilamina (0,071 ml, 0,506 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se purifica por HPLC de fase inversa con una columna Xbridge Shield RP18 y un gradiente de NH₄OH acuoso al 0,1% en acetonitrilo para proporcionar [5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido propano-2-sulfónico en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,40 (d, $J=6,8$ Hz, 6 H), 3,25 - 3,32 (m, 1H), 3,84 (s, 3 H), 4,50 (s, 2 H), 7,38 (dd, $J=8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,18 (t, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,81 (t, $J=1,9$ Hz, 2 H). HRMS (ESI) m/z 403,0997 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₉H₂₀ClN₄O₂S: 403,0996].

Ejemplo 187

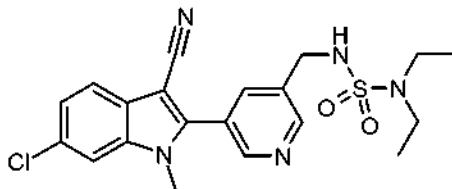
[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico



15 Se procesan 2-(5-Aminometil-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 186e) y cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 186f para dar [5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2,2,2-trifluoroetanosulfónico. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,84 (s, 3 H), 4,29 (c, $J=9,6$ Hz, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 7,39 (dd, $J=8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,18 (t, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,83 (d, $J=2,0$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 443,0557 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₈H₁₅N₄O₂F₃SCl: 443,0556].

Ejemplo 189

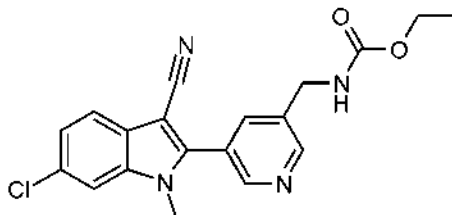
N,N-dietil-*N'*[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-sulfamida



25 Un matraz se carga con 2-(5-aminometil-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 186e, 0,103 g, 0,349 mmol) y diclorometano (2 ml). Se añaden cloruro de dietilaminosulfamoilo (0,072 g, 0,419 mmol) y trietilamina (0,100 ml, 0,699 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se purifica por HPLC de fase inversa con una columna Xbridge Shield RP18 y un gradiente de NH₄OH acuoso al 0,1% en acetonitrilo para proporcionar *N,N*-dietil-*N'*[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-sulfamida en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,20 (t, $J=7,1$ Hz, 6 H), 3,30 (c, $J=7,1$ Hz, 4 H), 3,83 (s, 3 H), 4,35 (s, 2 H), 7,38 (dd, $J=8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,17 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,79 (dd, $J=3,7, 2,1$ Hz, 2 H). HRMS (ESI) m/z 432,1278 [(M+H)⁺ Calc. para C₂₀H₂₃ClN₅O₂S: 432,1261].

Ejemplo 190

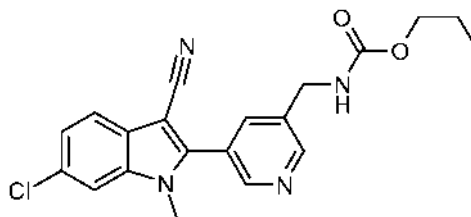
éster etílico del ácido 5-(6-cloro-3-ciano-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-carbámico



5 Un matraz se carga con 2-(5-aminometil-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 186e, 0,100 g, 0,349 mmol) y diclorometano (4 ml). Se añaden cloroformiato de etilo (0,055 g, 0,506 mmol) y trietilamina (0,100 ml, 0,675 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se purifica por HPLC de fase inversa con una columna Xbridge Shield RP18 y un gradiente de NH₄OH acuoso al 0,1% en acetonitrilo para proporcionar éster etílico del ácido 5-(6-cloro-3-ciano-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-carbámico en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,28 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,15 (c, J=7,1 Hz, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 7,37 (dd, J=8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,09 (t, J=1,9 Hz, 1H), 8,73 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,78 (d, J=2,0 Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 369,1125 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₉H₁₈ClN₄O₂: 369,1118].

Ejemplo 191

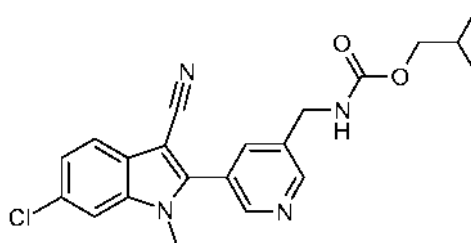
Éster propílico del ácido [5-(6-cloro-3-ciano-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-carbámico



15 Se procesan 2-(5-aminometil-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 186e) y cloroformiato de N-propilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 190 para dar éster propílico del ácido [5-(6-cloro-3-ciano-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-carbámico en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,98 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,58 - 1,74 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,06 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 7,38 (dd, J=8,6, 1,77 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,09 (t, J=2,0 Hz, 1H), 8,74 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,78 (d, J=2,0 Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 383,1260 [(M+H)⁺ Calc. para C₂₀H₂₀ClN₄O₂: 383,1275].

Ejemplo 193

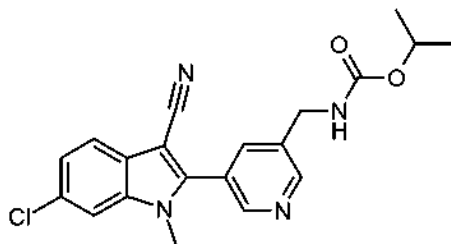
Éster isobutílico del ácido 5-(6-Cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-carbámico



25 Se procesan 2-(5-aminometil-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 186e) e cloroformiato de isobutilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 190 para dar éster isobutílico del ácido 5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-carbámico. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,97 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 1,85 - 2,01 (m, 1H), 3,83 (s, 3 H), 3,89 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 7,38 (dd, J=8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,09 (t, J=2,1 Hz, 1H), 8,74 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,78 (d, J=2,0 Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 397,1424 [(M+H)⁺ Calc. para C₂₁H₂₂ClN₄O₂: 397,1431].

30 Ejemplo 194

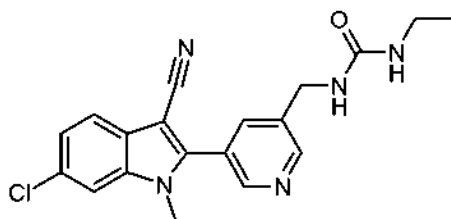
Éster isopropílico del ácido 5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-carbámico



5 Se procesan 2-(5-aminometil-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 186e) y cloroformiato de isopropilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 190 para dar éster isopropílico del ácido 5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-carbámico. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,27 (d, $J=6,3$ Hz, 6 H), 3,83 (s, 3 H), 4,48 (s, 2 H), 4,88 - 4,94 (m, 1H), 7,38 (dd, $J=8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,09 (t, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,78 (d, $J=2,0$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 383,1266 [(M+H) $^+$ Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_2$: 383,1275].

Ejemplo 195

10 1-[5-(6-Cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-3-etil-urea

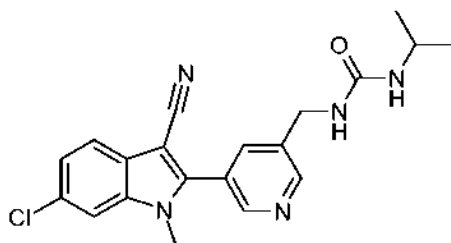


15 A una solución de 2-(5-aminometil-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 186e, 0,100 g, 0,337 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añade isocianato de etilo (0,030 g, 0,422 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Después, la mezcla se lava con agua y se extrae con diclorometano dos veces. La fase orgánica se concentra al vacío para dar un residuo que se purifica por HPLC de fase inversa con una columna Xbridge Shield RP18 y un gradiente de NH_4OH acuoso al 0,1% en acetonitrilo para proporcionar 1-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-3-etil-urea en forma de un sólido. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,14 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H), 3,20 (c, $J=7,3$ Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,52 (s, 2 H), 7,38 (dd, $J=8,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,08 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,76 (d, $J=2,3$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 368,1275 [(M+H) $^+$ Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}$: 368,1278].

20

Ejemplo 196

1-[5-(6-Cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-3-isopropil-urea

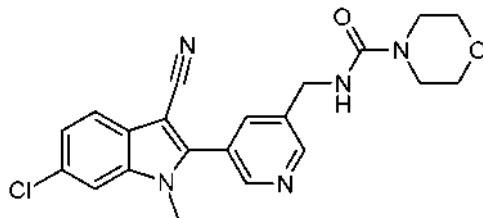


25 A una solución de 2-(5-aminometil-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 186e, 0,060 g, 0,192 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añade isocianato de isopropilo (0,027 g, 0,240 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla se lava entonces con agua y se extrae con diclorometano dos veces. La fase orgánica se concentra al vacío para dar un residuo que se disuelve de nuevo en metanol. Se forma un precipitado después de un periodo de reposo. El sólido se filtra para proporcionar 1-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-3-isopropil-urea en forma de un sólido. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,17 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 3,76 - 3,91 (m, 4 H), 4,52 (s, 2 H), 7,38 (dd, $J=8,5, 1,9$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,08 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,76 (d, $J=2,0$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 382,1431 [(M+H) $^+$ Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OCl}$: 382,1435].

30

Ejemplo 198

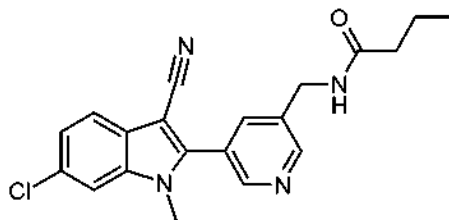
[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico



5 A una solución de 2-(5-aminometil-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 186e, 0,060 g, 0,202 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añaden cloruro de morfolin-4-carbonilo (0,026 g, 0,222 mmol) y trietilamina (0,056 ml, 0,405 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se lava con agua y se extrae con diclorometano dos veces. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano-metanol, 19:1) para proporcionar [5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,41 - 3,47 (m, 4 H), 3,66 - 3,72 (m, 4 H), 3,84 (s, 3 H), 4,55 (s, 2 H), 7,38 (dd, *J*=8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,11 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,73 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,76 (d, *J*=2,0 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 410,00 (M+H)⁺.

Ejemplo 199

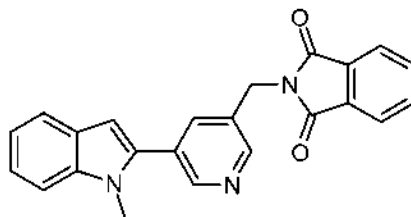
N-[5-(6-Cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-butiramida



15 A una solución de 2-(5-aminometil-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 186e, 0,060 g, 0,202 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añaden cloruro de butirilo (0,024 g, 0,222 mmol) y trietilamina (0,056 ml, 0,405 mmol), y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano-metanol, 19:1) para proporcionar *N*-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-butiramida en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,98 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H), 1,65 - 1,77 (m, 2 H), 2,29 (t, *J*=7,5 Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,57 (s, 2 H), 7,38 (dd, *J*=8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,09 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,73 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,78 (d, *J*=2,0 Hz, 1H). HRMS (ESI) *m/z* 367,1327 [(M+H)⁺ Calc. para C₂₀H₂₀N₄OCl: 367,1326].

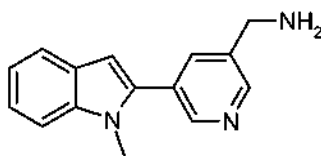
Ejemplo 200

(a) 2-[5-(1-Metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-isoindolo-1,3-diona



30 Se procesan 2-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-isoindolo-1,3-diona (Ejemplo 186b) y ácido 1-metil-indolo-2-borónico de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 100 para dar 2-[5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-isoindolo-1,3-diona en forma de un sólido. MS (ESI) *m/z* 368,09 (M+H)⁺.

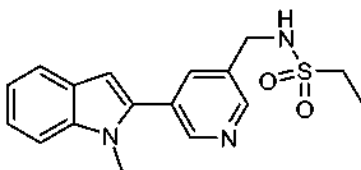
(b) *C*-[5-(1-Metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-metilamina



Se procesa 2-[5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-isoiindolo-1,3-diona de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 186e para dar C-[5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-metilamina en forma de un sólido. MS (ESI) m/z 238,06 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 201

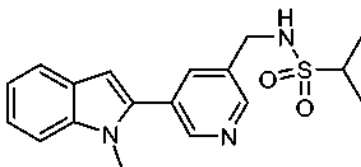
N-[5-(1-Metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-etanosulfonamida



10 Se procesan C-[5-(1-Metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-metilamina (Ejemplo 200b) y cloruro de etanosulfonilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 186f para dar *N*-[5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-etanosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,37 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 3,13 (c, $J=7,4$ Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,43 (s, 2 H), 6,70 (s, 1H), 7,01 - 7,18 (m, 1H), 7,20 - 7,36 (m, 1H), 7,48 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,10 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J=2,0$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 330,1288 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₇H₂₀N₃O₂S: 330,1276].

Ejemplo 202

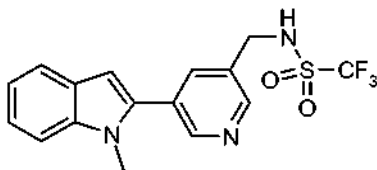
15 *N*-[5-(1-Metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-isopropilsulfonamida



20 Se procesan C-[5-(1-Metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-metilamina (Ejemplo 200b) y cloruro de isopropilsulfonilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 186f para dar *N*-[5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-isopropilsulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,40 (d, $J=6,82$ Hz, 6 H), 3,23 - 3,32 (m, 1H), 3,83 (s, 3 H), 4,45 (s, 2 H), 6,70 (s, 1H), 7,09 - 7,17 (m, 1H), 7,27 (ddd, $J=7,6, 1,14$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,11 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,71 (d, $J=2,0$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 344,1431 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₈H₂₂N₃O₂S: 344,1433].

Ejemplo 203

C,C,C-Trifluoro-*N*-[5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida

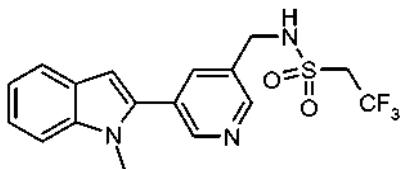


25

30 Se procesan C-[5-(1-Metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-metilamina (Ejemplo 200b) y cloruro de trifluorometanosulfonilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 186f para dar C,C,C-trifluoro-*N*-[5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,78 (s, 3 H), 4,23 (c, $J=9,6$ Hz, 2 H), 6,66 (d, $J=0,5$ Hz, 1H), 7,04 - 7,13 (m, 1H), 7,23 (ddd, $J=7,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,04 (t, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J=1,9$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 370,0835 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₆H₁₅F₃N₃O₂S: 370,0837].

Ejemplo 204

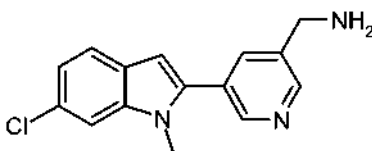
[5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico



5 Se procesan C-[5-(1-Metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-metilamina (Ejemplo 200b) y cloruro de 2,2,2-trifluoro-etanosulfonilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 186f para dar [5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,78 (s, 3 H), 4,23 (c, $J=9,6$ Hz, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 6,66 (d, $J=0,5$ Hz, 1H), 7,06 - 7,12 (m, 1H), 7,23 (ddd, $J=7,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,04 (t, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,56 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J=1,9$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 384,0999 [(M+H) $^+$ Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 384,0994].

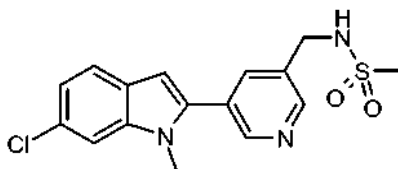
10 Ejemplo 205

(a) C-[5-(6-Cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-metilamina



15 Se procesa 2-[5-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-isoindolo-1,3-diona (Ejemplo 186c) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 186e para dar C-[5-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-metilamina. MS (ESI) m/z 272,01 (M+H) $^+$.

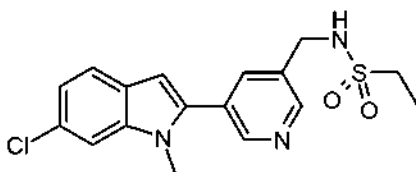
(b) N-[5-(6-Cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida



20 Se procesan C-[5-(6-Cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-metilamina y cloruro de metanosulfonilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 186f para dar N-[5-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,03 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 4,45 (s, 2 H), 6,71 (s, 1H), 7,12 (dd, $J=8,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,59 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,09 (t, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J=2$. Hz, 1H), 8,71 (d, $J=2$. Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 350,0728 [(M+H) $^+$ Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$: 350,0730].

Ejemplo 206

N-[5-(6-Cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-etanosulfonamida



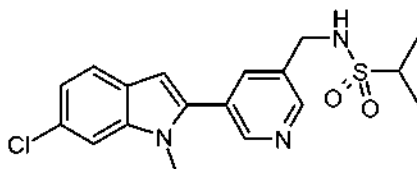
25

30 Un matraz se carga con 6-cloro-2-(5-formil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indol (Ejemplo 126a, 1,2 g, 4,43 mmol), etanosulfonamida (0,726 g, 6,65 mmol), isopropóxido de titanio (IV) (2,60 ml, 8,87 mmol) y tolueno (50 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante una noche y después se concentra a sequedad. El material en bruto (1,60 g) se disuelve en MeOH (24 ml) y DCM (24 ml), y se añade borohidruro sódico (0,335 g, 8,87 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentra al vacío. El residuo se

- recoge en DCM y se lava con agua dos veces. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío. La purificación se consigue por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar *N*-[5-(6-Cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-etanosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,38 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H), 3,14 (c, *J*=7,3 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,43 (s, 2 H), 6,72 (s, 1H), 7,12 (dd, *J*=8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 8,10 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,63 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,71 (d, *J*=2,0 Hz, 1H). HRMS (ESI) *m/z* 364,0869 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₇H₁₉ClN₃O₂S: 364,0887].

Ejemplo 207

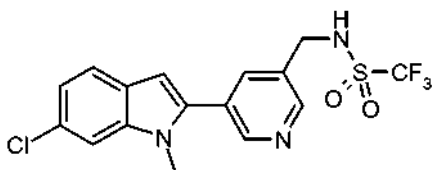
N-[5-(6-Cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-isopropilsulfonamida



- 10 Se procesan C-[5-(6-Cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-metilamina (Ejemplo 205a) y cloruro de isopropilsulfonilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 186f para dar *N*-[5-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-isopropilsulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,35 (d, *J*=6,8 Hz, 6 H), 3,19 - 3,27 (m, 1H), 3,76 (s, 3 H), 4,40 (s, 2 H), 6,67 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J*=8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 8,06 (t, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,58 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 8,66 (d, *J*=2,0 Hz, 1H). HRMS (ESI) *m/z* 378,1036 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₈H₂₁ClN₃O₂S: 378,1043].

Ejemplo 208

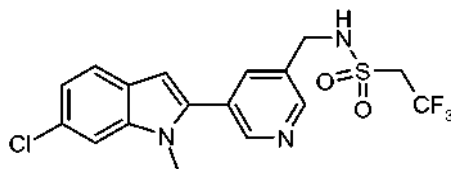
C,C,C-Trifluoro-*N*-[5-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida



- 20 Se procesan C-[5-(6-Cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-metilamina (Ejemplo 205a) y cloruro de trifluorometanosulfonilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 186f para dar *C,C,C*-trifluoro-*N*-[5-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,80 (s, 3 H), 4,59 (s, 2 H), 6,72 (s, 1H), 7,12 (dd, *J*=8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 8,05 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,63 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,76 (d, *J*=2,0 Hz, 1H). HRMS (ESI) *m/z* 404,0443 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₆H₁₄ClF₃N₃O₂S: 404,0447].

Ejemplo 209

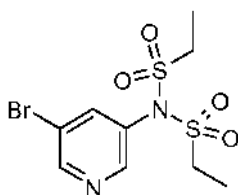
- 25 [5-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico



- 30 Se procesan C-[5-(6-Cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-metilamina (Ejemplo 205a) y cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 186f para dar [5-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2,2,2-trifluoroetanosulfónico. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,75 (d, *J*=0,6 Hz, 3 H), 4,16 - 4,28 (m, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 6,67 (s, 1H), 7,07 (ddd, *J*=8,4, 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,55 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 8,58 (d, *J*=1,4 Hz, 1 H), 8,68 (d, *J*=1,6 Hz, 1H). HRMS (ESI) *m/z* 418,06107[(M+H)⁺ Calc. para C₁₇H₁₆N₃O₂F₃SCl: 418,06039].

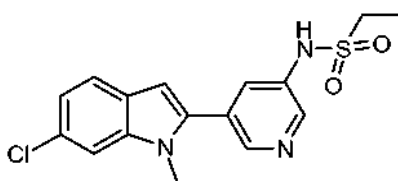
Ejemplo 210

(a) (5-bromo-piridin-3-il)-amida del ácido bis-etanosulfónico



5 A una solución de 3-amino-5-bromo-piridina (4,300 g, 23,611 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añade cloruro de etanosulfonilo (6,849 g, 70,834 mmol), seguido de di-isopropiletilamina (16,61 ml, 94,445 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 h, después de lo cual se diluye con acetato de etilo y se lava con agua dos veces. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano-acetato de etilo, 3:2) para proporcionar (5-bromo-piridin-3-il)-amida del ácido bis-etanosulfónico en forma de un sólido. MS (ESI) m/z 359,0 (M+H)⁺.

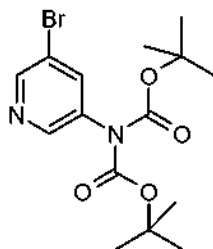
(b) 3-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-bencilamida del ácido etanosulfónico



10 Un matraz se carga con ácido 6-cloro-1-metil-indolo-2-borónico (0,165 g, 0,756 mmol), (5-bromo-piridin-3-il)-amida del ácido bis-etanosulfónico (0,200 g, 0,504 mmol), fosfato potásico (0,221 g, 1,008 mmol) y DMF (5 ml). El matraz se evacúa y se carga de nuevo con N₂ tres veces y se añade Pd(PPh₃)₄ (0,029 g, 0,025 mmol). La mezcla se evacúa y se carga de nuevo con N₂ tres veces otra vez, y se agita a 90 °C durante una noche. Después, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava tres veces con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano-metanol, 19:1) y se purifica adicionalmente por HPLC de fase inversa con una columna Xbridge Shield RP18 y NH₄OH acuoso al 0,1% en gradiente de acetonitrilo para proporcionar 3-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-bencilamida del ácido etanosulfónico en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,40 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H), 3,24 (c, *J*=7,3 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 6,71 (s, 1H), 7,12 (dd, *J*=8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,59 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,92 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,47 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,49 (d, *J*=1,8 Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 350,0731 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₆H₁₇ClN₃O₂S: 350,0730].

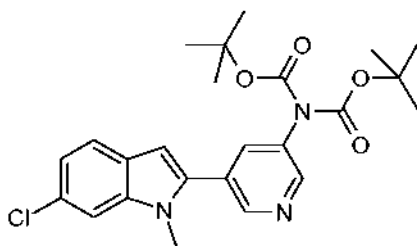
Ejemplo 211

(a) 3-[Bis[[[1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]-5-bromo-piridina



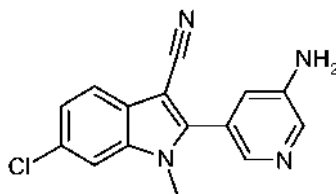
25 A 5-amino-3-bromo-piridina (1,73 g, 10 mmol) y Boc₂O (4,8 g, 22 mmol) en acetonitrilo (100 ml) a temperatura ambiente se le añade DMAP (212 mg, 1 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 50 °C y se agita durante una noche. Se añade Boc₂O (2,2 g, 10 mmol) a la mezcla de reacción, que se agita a 50 °C durante 4 h más. Después, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. El disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 3-[bis[[[1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]-5-bromo-piridina en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z 374,9 (M+H)⁺.

(b) 3-[Bis[[[1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]-5-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridina



Un matraz se carga con 3-[bis[[1,1-dimeteil]oxi]carbonil]amino]-5-bromo-piridina (1,12 g, 3,0 mmol), ácido *N*-metil-6-cloroindolo-2-borónico (754 mg, 3,6 mmol), fosfato potásico finamente triturado (1,27 g, 6,0 mmol) y DMF (20 ml). Después de la desgasificación durante 15 min, se añade Pd(PPh₃)₄ (173 mg, 0,15 mmol). El matraz se lava abundantemente con nitrógeno y la mezcla se calienta a 90 °C y se agita durante 5 h. Después, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se vierte en agua (100 ml). La mezcla se extrae con EtOAc tres veces y la fase orgánica combinada se lava con agua (10 ml) dos veces. La fase orgánica después se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo-heptano, 0:1 a 1:9) para dar 3-[bis[[1,1-dimeteil]oxi]carbonil]amino]-5-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridina. MS (ESI) *m/z* 458,1 (M+H)⁺.

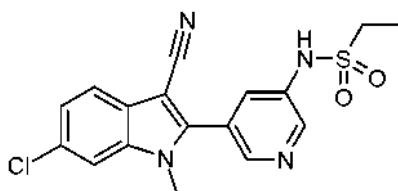
10 (c) 2-(5-Amino-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo



Se añade isocianato de clorosulfonilo (1,63 g, 11,5 mmol) a una solución de 3-[bis[[1,1-dimeteil]oxi]carbonil]amino]-5-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridina (0,91 g, 1,99 mmol) en acetonitrilo (200 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 10 min. Se añade DMF (3 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 3 h. Se añaden 20 g de gel de sílice a la mezcla y el disolvente se retira al vacío. El sólido resultante se calienta a 65 °C a alto vacío durante 2 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y después se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano-metanol-trietilamina, 83:8:9) para proporcionar 2-(5-amino-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,76 (s, 3 H), 5,72 (s, 2 H), 7,15 (t, *J*=2,3 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J*=8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,92 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J*=2,5 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 283,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 212

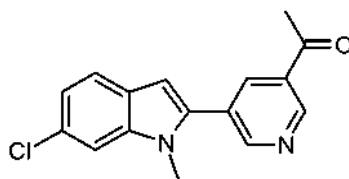
[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico



A una solución de 2-(5-amino-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 211, 85 mg, 0,3 mmol) en DCM (15 ml) se le añaden trietilamina (122 mg, 1,2 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (77 mg, 0,6 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante una noche. El disolvente se retira y el residuo se disuelve de nuevo en metanol (15 ml). Se añade NaOH acuoso 1 M (1 ml) y la mezcla de reacción se agita durante una noche. El disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de metanol en diclorometano) para dar [5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,25 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H), 3,23 - 3,33 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 7,36 (dd, *J*=8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,90 (t, *J*=2,3 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,61 (d, *J*=2,3 Hz, 2 H), 10,43 (s, 1H). HRMS (ESI) *m/z* 375,0692 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₇H₁₆ClN₄O₂S: 375,0682].

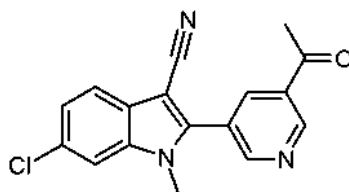
Ejemplo 216

(a) 1-[5-(6-Cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-etanona



Se procesan ácido 6-cloro-1-metil-indolo-2-borónico y 5-acetil-3-bromo-piridina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 100 para dar 1-[5-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-etanona. MS (ESI) m/z 284,98 (M+H)⁺.

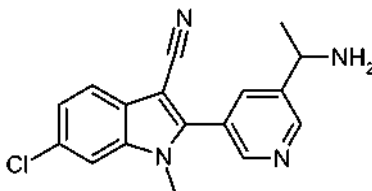
(b) 2-(5-Acetil-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo



5

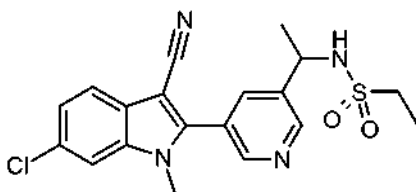
Se procesa 1-[5-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-etanona de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 128 para dar 2-(5-acetil-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo. MS (ESI) m/z 310,07 (M+H)⁺.

(c) 2-[5-(1-Amino-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo



- 10 Se añade acetato de amonio (0,567 g, 7,207 mmol) a una solución de 2-(5-acetil-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (0,470 g, 1,441 mmol) en MeOH (10 ml), y la reacción se agita a 50 °C durante 48 h. Se añade triacetoxiborohidruro sódico (2,251 g, 10,09 mmol) y la reacción se agita durante 24 h a 50 °C. Se añade más cantidad de triacetoxiborohidruro sódico (2,251 g, 10,09 mmol) y la reacción se agita durante 24 h más a 50 °C. Después, se diluye con acetato de etilo y se lava con agua tres veces. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico
- 15 y se concentra al vacío para dar 6-cloro-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo y cantidades menores de 2-[5-(1-amino-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo. La mezcla se disuelve de nuevo en THF (5 ml) y se añaden ftalimida (0,181 g, 1,206 mmol) y trifenilfosfina (0,172 g, 0,804 mmol), seguido de azodicarboxilato de diisopropilo (0,157 ml, 0,804 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Después, se diluye con acetato de etilo y se lava con agua tres veces. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico
- 20 y se concentra al vacío, para dar un residuo que se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano-acetato de etilo, 1:1) para proporcionar una mezcla de 6-cloro-2-[5-(1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil)-piridin-3-il]-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo y trifenil fosfina. La mezcla se disuelve de nuevo en etanol (5 ml). Se añade hidrazina hidrato (65%) (0,411 ml, 8,506 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después, se acidifica con HCl acuoso 2 M y se concentra al vacío. El residuo se disuelve de nuevo en
- 25 diclorometano y se filtra a través de celite para retirar el precipitado formado. La capa orgánica se lava con agua. La capa acuosa se separa y se basifica con NaOH acuoso 4 M, y después se extrae con diclorometano tres veces. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío para proporcionar 2-[5-(1-amino-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo en forma de un sólido. MS (ESI) m/z 311,1 (M+H)⁺

(d) {1-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico



30

Un matraz se carga con 2-[5-(1-amino-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (0,072 g, 0,209 mmol)

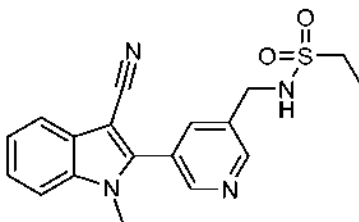
- y diclorometano (3 ml). Se añaden cloruro de etanosulfonilo (0,060 g, 0,525 mmol) y trietilamina (0,059 ml, 0,417 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentra al vacío para dar un residuo que se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano-acetato de etilo, 1:1) para proporcionar {1-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-etil}-amida de ácido etanosulfónico en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,32 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H), 1,65 (d, *J*=7,1 Hz, 3 H), 2,96 - 3,15 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,75 - 4,86 (m, 1H), 7,39 (dd, *J*=8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 8,20 (t, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,80 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,83 (d, *J*=2,3 Hz, 1H). HRMS (ESI) *m/z* 403,1005 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₉H₂₀N₄O₂SCl: 403,0996].

(e) {1-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (*R*) y (*S*)-etanosulfónico

- 10 Se resuelve {1-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico racémico por cromatografía quiral usando una columna Chiralpak® AS, eluyendo con una mezcla 3:2 de heptano-etanol para dar {1-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (*R*) y (*S*)-etanosulfónico. Los tiempos de retención son 6,9 y 9,2 min a 0,8 ml/min en una columna analítica Chiralpak® AS.

Ejemplo 219

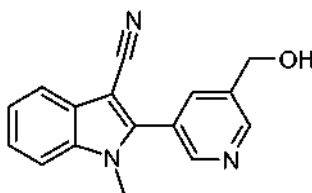
- 15 [5-(3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico



- 20 Se procesan 2-(5-Formil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 127) y etanosulfonamida de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 170 para dar [5-(3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H), 3,07 (c, *J*=7,4 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 4,34 (d, *J*=6,1 Hz, 2 H), 7,34 - 7,38 (m, 1H), 7,41 - 7,46 (m, 1H), 7,72 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,82 (m, 2 H), 8,09 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,77 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,81 (d, *J*=2,1 Hz, 1H). HRMS (ESI) *m/z* 355,1247 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₈H₁₉N₄O₂S: 355,1229].

Ejemplo de referencia 220

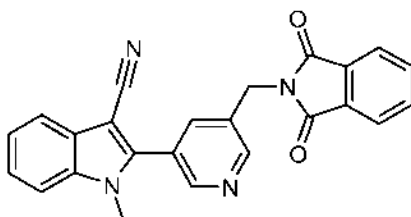
2-(5-Hidroximetil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo



- 25 El método descrito en el Ejemplo 219 usando 2-(5-formil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 127) también proporciona 2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo como un producto de la reacción. MS (ESI) *m/z* 264,07 (M+H)⁺.

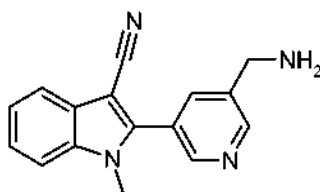
Ejemplo 221

- 30 (a) 2-[5-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo



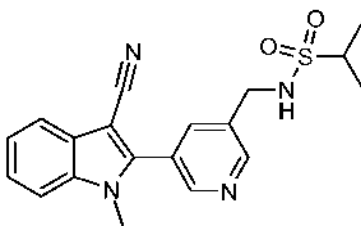
- 5 A una solución de 2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 220, 190 mg, 0,72 mmol) en THF (5 ml) se le añaden secuencialmente ftalimida (116 mg, 0,79 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (346 mg, 1,37 mmol) y tributilfosfina (277 mg, 1,37 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano-acetato de etilo, 1:0 a 0:1) para dar 2-[5-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo. MS (ESI) m/z 393,02 (M+H)⁺.

(b) 2-(5-Aminometil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo



- 10 A una solución de 2-[5-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (200 mg, 0,51 mmol) en etanol (15 ml) se le añade hidrazina hidrato (327 mg, 10,2 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vierte en diclorometano (100 ml) y se extrae con HCl 1 M en agua. La fase acuosa combinada se basicifica con NaOH 5 M en agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra al vacío para dar 2-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 263,27 (M+H)⁺.

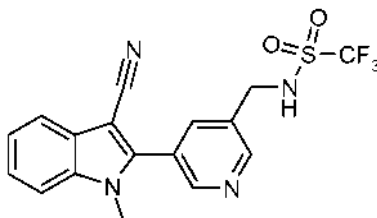
- 15 (c) [5-(3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido propano-2-sulfónico



- 20 Un matraz se carga con 2-(5-aminometil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (130 mg, 0,5 mmol), DBU (304 mg, 2,0 mmol) y DCE (15 ml), y se añade cloruro de isopropilsulfonilo (142 mg, 1,0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano-metanol, 1:0 to 97:3) para dar [5-(3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido propano-2-sulfónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 (d, *J*=6,8 Hz, 6 H), 3,18 - 3,26 (m, 1H), 3,79 (s, 3 H), 4,37 (d, *J*=6,1 Hz, 2 H), 7,34 - 7,38 (m, 1H), 7,41 - 7,46 (m, 1H), 7,70 - 7,79 (m, 3 H), 8,08 (t, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,77 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,81 (d, *J*=2,3 Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 369,1389 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₉H₂₁N₄O₂S: 369,1385].

25 Ejemplo 222

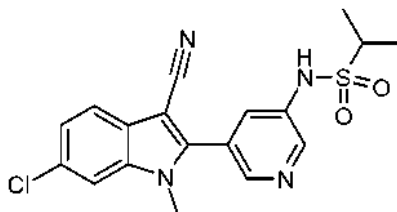
[5-(3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido trifluorometanosulfónico



- 30 Se procesan 2-(5-formil-piridin-3-il)-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 127) y trifluorometanosulfonamida de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 170 para dar [5-(3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido trifluorometanosulfónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,79 (s, 3 H), 4,58 (s, 2 H), 7,34 - 7,39 (m, 1H), 7,42 - 7,47 (m, 1H), 7,72 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 8,10 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,78 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,85 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 10,19 (s a, 1H). HRMS (ESI) m/z 395,0779 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₇H₁₄F₃N₄O₂S: 395,0790].

Ejemplo 223

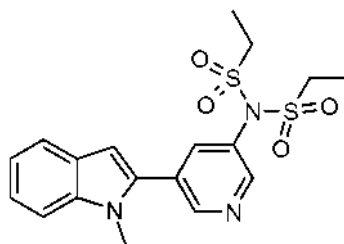
[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido propano-2-sulfónico



- 5 Se procesa 2-(5-amino-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo (Ejemplo 211) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 221c para dar [5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido propano-2-sulfónico. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,30 (d, $J=6,8$ Hz, 6 H), 3,46 (dc, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3 H), 7,37 (dd, $J=8,5$, 1,9 Hz, 1H), 7,73 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,93 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 10,41 (s, 1H). HRMS (ESI) m/z 389,0836 [(M+H) $^+$ Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$: 389,0839].

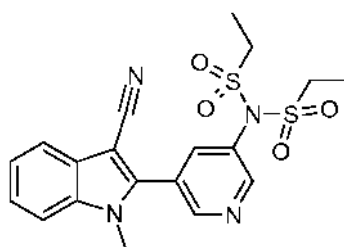
10 Ejemplo 225

(a) [5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-*N*-etanosulfonil-amida del ácido etanosulfónico



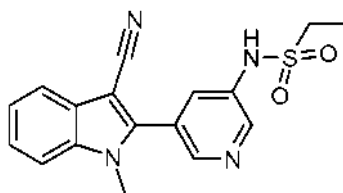
- 15 A una solución de 2-(5-amino-piridin-3-il)-1-metil-1H-indol (Ejemplo 100) (223 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añaden cloruro de etanosulfonilo (386 mg, 3,0 mmol) y di-isopropiletilamina (517 mg, 4,0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se añaden NaHCO_3 saturado en agua (0,5 ml) y gel de sílice (10 g) y la mezcla se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (heptano-acetato de etilo, 1:0 to 1:9) para dar [5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-*N*-etanosulfonil-amida del ácido etanosulfónico. MS (ESI) m/z 408,1 (M+H) $^+$.

(b) [5-(3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-*N*-etanosulfonil-amida del ácido etanosulfónico



- 20 Se procesa [5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-*N*-etanosulfonil-amida del ácido etanosulfónico de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 128 para dar [5-(3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-*N*-etanosulfonil-amida del ácido etanosulfónico. MS (ESI) m/z 432,96 (M+H) $^+$.

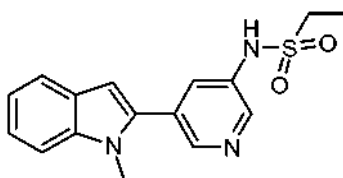
(c) [5-(3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico



- Una solución de [5-(3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-N-etanosulfonil-amida del ácido etanosulfónico en DMF (2 ml), metanol (10 ml) y NaOH 5 M en agua (1 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se purifica sobre Xbridge C18 eluyendo con un gradiente de 1:9 a 9:1 de acetonitrilo-agua para dar [5-(3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,25 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H), 3,24 - 3,32 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,43 (td, *J*=7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,90 (t, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,58 - 8,62 (m, 2 H), 10,42 (s, 1H). HRMS (ESI) *m/z* 341,1078 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₇H₁₇N₄O₂S: 341,1072].

Ejemplo 226

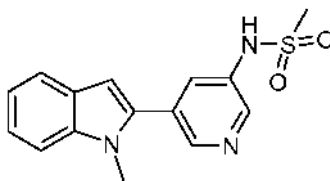
- 10 [5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico



- Se procesa [5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-N-etanosulfonil-amida del ácido etanosulfónico (Ejemplo 225a) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 225c para dar [5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,26 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H), 3,26 (c, *J*=7,3 Hz, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 6,71 (s, 1H), 7,08 - 7,13 (m, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 1H), 7,54 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,79 (t, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,48 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,56 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 10,23 (s, 1H). HRMS (ESI) *m/z* 316,1125 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₆H₁₈N₃O₂S: 316,1120].

Ejemplo 227

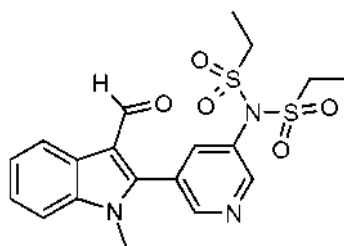
[5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido metanosulfónico



- Se procesan 2-(5-amino-piridin-3-il)-1-metil-1H-indol (Ejemplo 100) y cloruro de metanosulfonilo de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 225a y 225c para dar [5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido metanosulfónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,15 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 6,71 (s, 1H), 7,06 - 7,13 (m, 1H), 7,23 (ddd, *J*=8,2, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,79 (t, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,48 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,58 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 10,18 (s, 1H). HRMS: (ESI) *m/z* 302,0966 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₅H₁₆N₃O₂S 302,0958].

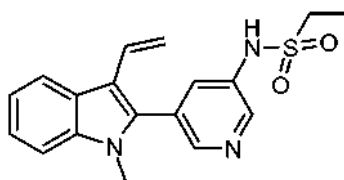
Ejemplo 229

(a) [5-(1-metil-3-carboxaldehído-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-N-etanosulfonil-amida del ácido etanosulfónico



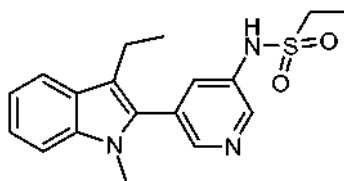
5 Un matraz se carga con DMF (10 ml) y se enfría a 0 °C. Se añade oxiclورو de fósforo (0,297 ml, 3,19 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 20 min seguido de la adición de una solución de [5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-N-etanosulfonil-amida del ácido etanosulfónico (Ejemplo 225a, 1,00 g, 2,454 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se detiene, se lava con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se separa y se lava tres veces con agua, después se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra al vacío para proporcionar [5-(1-metil-3-carboxaldehído-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-N-etanosulfonil-amida del ácido etanosulfónico. MS (ESI) *m/z* 436,2 (M+H)⁺

(b) [5-(1-metil-3-vinil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico



10
15 Un matraz se carga con bromuro de metil trifenil fosfina (0,492 g, 1,378 mmol) y THF (20 ml). La mezcla de reacción se enfría a -78 °C y se añade NaHMDS 1 M en THF (1,515 ml, 1,515 mmol). La reacción se agita a -78 °C durante 1 h seguido de la adición de [5-(1-metil-3-carboxaldehído-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-N-etanosulfonil-amida del ácido etanosulfónico (0,300 g, 0,689 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante una noche. La mezcla se lava con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano-acetato de etilo, 1:0 a 0-1) para proporcionar el producto de [5-(1-metil-3-vinil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico. MS (ESI) *m/z* 342,2 (M+H)⁺

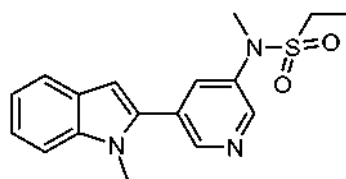
(c) [5-(1-metil-3-etil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico



20
25 Un matraz se carga con [5-(1-metil-3-vinil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico (35 mg, 0,082 mmol) y MeOH (5 ml). El matraz se evacúa y se lava abundantemente tres veces con N₂. Se añade Pd/C (4,36 mg) y la reacción se agita en una atmósfera de H₂ durante una noche a 50 °C. La reacción se filtra sobre celite y la capa de celite se lava vigorosamente con MeOH. El filtrado se concentra al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometanometanol, 19:1) seguido de purificación por HPLC usando Xbridge C18 eluyendo con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 100 %-agua para proporcionar el producto puro [5-(3-etil-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,27 (t, *J*=7,6 Hz, 3 H), 1,40 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H), 2,76 (c, *J*=7,6 Hz, 2 H), 3,25 (c, *J*=7,3 Hz, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 7,09 - 7,17 (m, 1H), 7,23 - 7,31 (m, 1H), 7,43 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,83 (t, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,36 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,49 (d, *J*=2,5 Hz, 1H). HRMS: (ESI) *m/z* 344,1435 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₈H₂₁N₃O₂S 344,1427].

Ejemplo 231

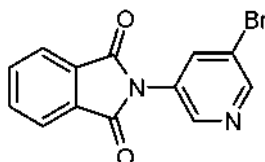
metil-[5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico



Un matraz se carga con [5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico (ejemplo 226, 100 mg, 0,317 mmol) y DMF (4 ml). La reacción se enfría a 0 °C y se añade hidruro sódico (15,85 mg, 0,396 mmol). La reacción se agita a 0 °C durante 10 min, después se añade yoduro de metilo (56,3 mg, 0,396 mmol). La reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se interrumpe con agua (0,5 ml) y se filtra. El filtrado se purifica usando Xbridge C18 eluyendo con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 100 %-agua para proporcionar metil-[5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,39 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H), 3,28 (c, *J*=7,5 Hz, 2 H), 3,49 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 6,74 (s, 1H), 7,14 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,28 (ddd, *J*=7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 8,13 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,70 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,70 (d, *J*=2,5 Hz, 1H). HRMS (ESI) *m/z* 330,1281 [(*M*+*H*)⁺ Calc. para C₁₇H₁₉N₃O₂S 330,1270].

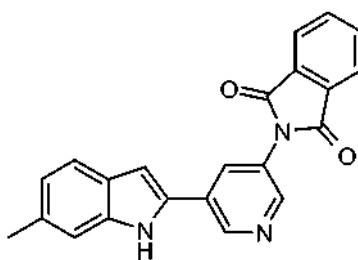
Ejemplo 232

(a) 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-isoindolo-1,3-diona



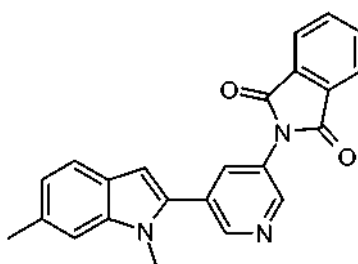
Un matraz se carga con 3-amino-5-bromo piridina (1,00 g, 5,78 mmol), anhídrido ftálico (0,856 g, 5,78 mmol) y ácido acético (20 ml). La reacción se calienta a reflujo durante una noche. Después, la reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El producto en bruto se disuelve en acetato de etilo y se lava una vez con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío para proporcionar 2-(5-bromo-piridin-3-il)-isoindolo-1,3-diona. MS (ESI) *m/z* 305,1 (*M*+*H*)⁺

(b) 2-[5-(6-Metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-isoindolo-1,3-diona



Se procesan 2-(5-bromo-piridin-3-il)-isoindolo-1,3-diona y ácido *N*-Boc-6-metil-indolborónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 103 para dar 2-[5-(6-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-isoindolo-1,3-diona. MS (ESI) *m/z* 354,1 (*M*+*H*)⁺

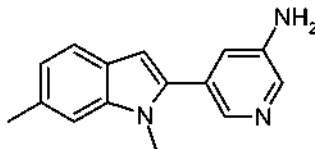
(c) 2-[5-(1,6-DiMetil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-isoindolo-1,3-diona



Se procesa 2-[5-(6-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-isoindolo-1,3-diona de acuerdo con el procedimiento descrito en el

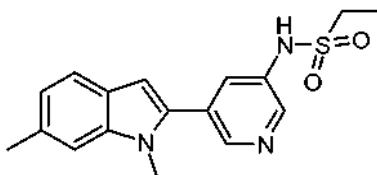
Ejemplo 114 para dar 2-[5-(1,6-dimetil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-isoindolo-1,3-diona. MS (ESI) m/z 368,3 (M+H)⁺

(d) 5-(1,6-Dimetil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilamina



5 Un matraz se carga con 2-[5-(1,6-dimetil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-isoindolo-1,3-diona (1,10 g, 2,096 mmol) y EtOH (30 ml). Se añade hidrazina (1,316 ml, 41,9 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra y el precipitado se lava vigorosamente con acetato de etilo. El filtrado se concentra al vacío. El producto en bruto se recoge en una solución 1 M de HCl y después se extrae con EtOAc. La capa acuosa se separa, se basicifica a pH 14 usando NaOH acuoso 4 M y se extrae tres veces con DCM. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra al vacío para proporcionar 5-(1,6-dimetil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilamina. MS (ESI) m/z 238,4 (M+H)⁺

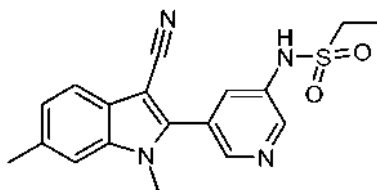
(e) [5-(1,6-dimetil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico



15 Se procesa 5-(1,6-dimetil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilamina de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 225a y 225c para dar [5-(1,6-dimetil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,40 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 3,26 (c, $J=7,3$ Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 6,65 (s, 1H), 6,98 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,50 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,93 (t, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J=1,8$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z 330,1285 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₇H₁₉N₃O₂S 330,1270].

Ejemplo 233

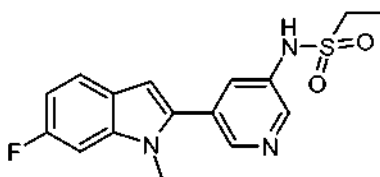
[5-(1,6-dimetil-3-ciano-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico



20 Se procesa 5-(1,6-dimetil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilamina (Ejemplo 232d) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 225a, 128 y 225c para dar [5-(1,6-dimetil-3-ciano-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,39 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 3,22 (c, $J=7,3$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 7,22 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1 H), 7,60 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,92 - 7,94 (m, 1H), 8,39 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J=2,5$ Hz, 1H). HRMS: (ESI) m/z 355,1230 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₈H₁₈N₄O₂S 355,1223].

Ejemplo 234

[5-(1-metil-6-fluoro-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico

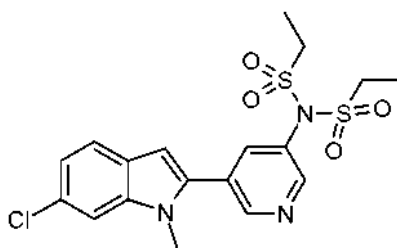


Se procesan ácido 6-fluoro-1-metil-indol borónico y 3-bromo-5-aminopiridina de acuerdo con los procedimientos

descritos en los ejemplos 100, 225a y 225c para dar [5-(1-metil-6-fluoro-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,24 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 3,17 - 3,28 (m, 5 H), 6,53 (d, $J=3,0$ Hz, 1 H), 7,01 (dd, $J=10,2, 8,7$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 7,60 - 7,68 (m, 2 H), 8,41 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 10,23 (s, 1H). HRMS (ESI) m/z 334,1029 [(M+H) $^+$ Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ 334,1020].

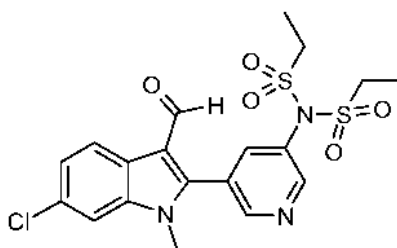
5 Ejemplo 235

(a) [5-(1-metil-6-cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido bis-etanosulfónico



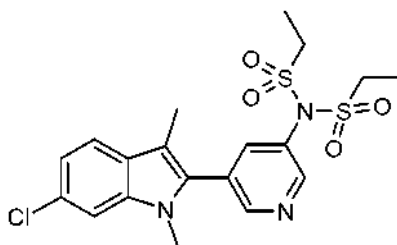
Se procesan (5-bromo-piridin-3-il)-amida del ácido bis-etanosulfónico (Ejemplo 210a) y ácido 6-cloro-1-metil-indolo-2-borónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 100 para dar [5-(1-metil-6-cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido bis-etanosulfónico. MS (ESI) m/z 442,1 (M+H) $^+$

(b) [5-(1-metil-3-carboxaldehído-6-cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido bis-etanosulfónico



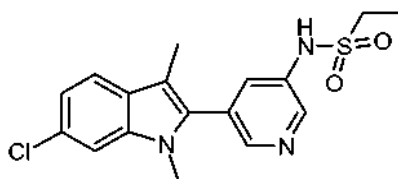
Un matraz se carga con DMF (10 ml) y se enfría a 0 °C. Se añade oxicloruro de fósforo (0,205 ml, 2,178 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 20 min. Se añade [5-(1-metil-6-cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido bis-etanosulfónico (0,875 g, 1,980 mmol) y la mezcla de reacción se dejar agitar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se lava con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se separa y se lava tres veces con agua, después se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra al vacío para proporcionar [5-(1-metil-3-carboxaldehído-6-cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido bis-etanosulfónico. MS (ESI) m/z 469,9 (M+H) $^+$.

(c) [5-(1,3-dimetil-6-cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido bis-etanosulfónico



Un matraz se carga con [5-(1-metil-3-carboxaldehído-6-cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido bis-etanosulfónico (0,225 g, 0,479 mmol), yoduro de cinc (0,2320 g, 0,718 mmol), $\text{NaCN}(\text{BH}_3)_3$ (0,228 g, 3,591 mmol) y dicloroetano (5 ml). La reacción se calienta a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra sobre celite. La capa de celite se lava con DCM. El filtrado se lava con una solución de tampón que contiene 1:1 de hidróxido de amonio saturado y una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío para dar [5-(1,3-dimetil-6-cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido bis-etanosulfónico. MS (ESI) m/z 455,9 (M+H) $^+$

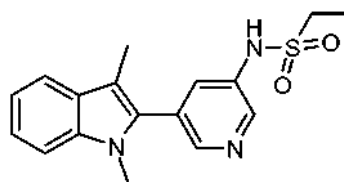
(d) [5-(1,3-dimetil-6-cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico



Se procesa [5-(1,3-dimetil-6-cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido bis-etanosulfónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 225c para dar [5-(1,3-dimetil-6-cloro-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,41 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,26 (c, *J*=7,33 Hz, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 7,12 (dd, *J*=8,46, 1,89 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=1,77 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*=8,34 Hz, 1H), 7,81 - 7,86 (m, 1H), 8,41 (d, *J*=1,77 Hz, 1H), 8,51 (d, *J*=2,27 Hz, 1H). HRMS (ESI) *m/z* 364,0894 [(*M*+*H*)⁺ Calc. para C₁₇H₁₈N₃O₂SCI 364,0881].

Ejemplo 236

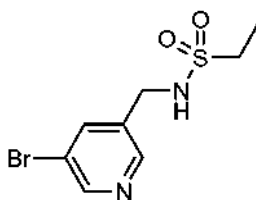
[5-(1,3-dimetil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico



Se procesa [5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-*N*-etanosulfonil-amida del ácido etanosulfónico (Ejemplo 225a) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 235b, 235c y 225c para dar [5-(1,3-dimetil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,41 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 3,27 (c, *J*=7,3 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 7,14 (t, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 1H), 7,43 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,84 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,42 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,50 (d, *J*=2,5 Hz, 1H). HRMS: (ESI) *m/z* 330,1276 [(*M*+*H*)⁺ Calc. para C₁₇H₁₉N₃O₂S 330,1270].

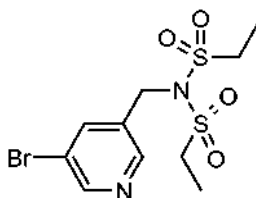
Ejemplo 237

(a) *N*-((5-bromopiridin-3-il)metil)etanosulfonamida



Un matraz se carga con 5-bromonicotinaldehído (1,15 g, 6,18 mmol), etanosulfonamida (1,35 g, 12,37 mmol) y tolueno (120 ml), y se añade gota a gota isopropóxido de titanio (2,64 g, 9,27 mmol). La mezcla se agita a 120 °C durante una noche. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se recoge en DCM (100 ml) y MeOH (100 ml) y se añade NaBH₄ (0,468 g, 12,37 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a 0 °C durante 30 min. Después, se añade agua (50 ml) y la mezcla se agita durante 5 min. La suspensión se filtra a través de una capa de celite. La capa de celite se lava con DCM (50 ml x 3). El filtrado se concentra al vacío. La fase acuosa resultante se extrae con DCM (500 ml) y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se añade gel de sílice (20 g) y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de MeOH del 0 al 7%-DCM para dar *N*-((5-bromopiridin-3-il)metil)etanosulfonamida. MS (ESI) *m/z* 278,9, 280,8, (*M*+*H*)⁺.

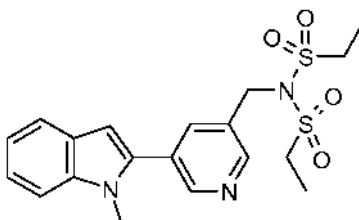
(b) *N*-((5-Bromopiridin-3-il)metil)-*l*-(etilsulfonil)etanosulfonamida



30

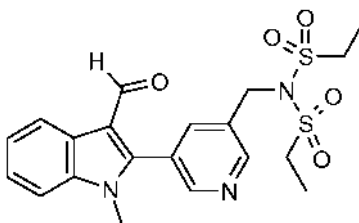
A una solución de *N*-((5-bromopiridin-3-il)metil)etanosulfonamida (1,8 g, 5,55 mmol) y trietilamina (1,683 g, 16,64 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se le añade cloruro de etanosulfonilo (1,426 g, 11,09 mmol), y la mezcla se agita a 0 °C durante 1 h. Se añade gel de Sílice (10 g) y la mezcla se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH del 0 al 2%-DCM para dar *N*-((5-bromopiridin-3-il)metil)-*N*-(etilsulfonil)etanosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,14 (t, *J*=7,3 Hz, 6 H), 3,48 (c, *J*=7,3 Hz, 4 H), 4,92 (s, 2 H), 8,0 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,59 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,72 (d, *J*=2,3 Hz, 1H).

(c) *N*-(Etilsulfonil)-*N*-((5-(1-metil-1H-indol-2-il)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida



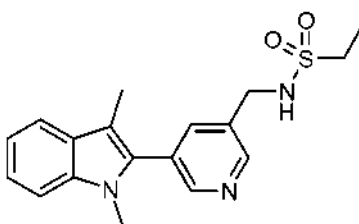
Se procesan *N*-((5-bromopiridin-3-il)metil)-*N*-(etilsulfonil)etanosulfonamida y ácido *N*-metil-indolo-2-borónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 100 para dar *N*-(etilsulfonil)-*N*-((5-(1-metil-1H-indol-2-il)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida. MS (ESI) *m/z* 422,0 (M+H)⁺.

(d) *N*-(Etilsulfonil)-*N*-((5-(3-formil-1-metil-1H-indol-2-il)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida



Se procesa *N*-(Etilsulfonil)-*N*-((5-(1-metil-1H-indol-2-il)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 235b para dar *N*-(etilsulfonil)-*N*-((5-(3-formil-1-metil-1H-indol-2-il)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida. MS (ESI) *m/z* 450,0 (M+H)⁺.

(e) *N*-((5-(1,3-Dimetil-1H-indol-2-il)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida



Se procesa *N*-(Etilsulfonil)-*N*-((5-(3-formil-1-metil-1H-indol-2-il)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 235c para dar *N*-(etilsulfonil)-*N*-((5-(1,3-dimetil-1H-indol-2-il)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida que se procesa de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 225c para dar *N*-((5-(1,3-dimetil-1H-indol-2-il)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 3,04 (c, *J*=7,3 Hz, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 4,31 (s, 2 H), 7,10 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,22 (ddd, *J*=8,2, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,87 (t, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,61 (dd, *J*=7,2, 2,2 Hz, 2 H). HRMS: (ESI) *m/z* 344,1442 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₈H₂₂N₃O₂S: 344,1427].

Ejemplo 243: Ensayo in vitro para la inhibición de la aldosterona sintasa

Las actividades de un compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden evaluar mediante el siguiente método in vitro bien descrito en la técnica. Véase Fiebeler, A et al. (2005), "Aldosterone Synthase Inhibitor Ameliorates Angiotensin II-Induced Organ Damage," *Circulation*, 111:3087-3094.

En particular, la inhibición de la secreción de aldosterona y cortisol in vitro puede determinarse mediante el siguiente ensayo.

La línea celular NCI-H295R se aisló originalmente de un carcinoma adrenocortical y se ha caracterizado en la bibliografía a través de la secreción estimulable de hormonas esteroideas y la presencia de las enzimas esenciales para la esteroidogénesis. Las células muestran la propiedad fisiológica de las células adrenocorticales fetales humanas indiferenciadas zonalmente que, sin embargo, tienen la capacidad de producir las hormonas esteroides que se forman en las tres zonas fenotípicamente distinguibles en la corteza suprarrenal adulta. Por lo tanto, las células NCI-H295R tienen CYP11 B2 (aldosterona sintasa) y CYP11 B1 (esteroide 11-hidroxilasa).

La línea celular de carcinoma adrenocortical humano NCI-H295R se obtiene de la Colección Americana de Cultivos Tipo (Manassas, VA). El complemento de insulina/transferrina/selenio (ITS)-A (100 x), DMEM/F-12, antibiótico/antimicótico (100 x), y suero fetal de ternera (FCS) se adquieren en Invitrogen (Carlsbad, CA). Se obtienen perlas de ensayo de proximidad de centelleo (SPA) PVT anti-ratón y placas de 96 pocillos NBS en Amersham (Piscataway, NJ) y Corning (Acton, MA), respectivamente. Las placas de fondo plano de 96 pocillos transparentes se adquieren en Costar (Corning, NY). La aldosterona y la angiotensina (Ang II) se adquieren en Sigma (St. Louis, MO). D-[1,2,6,7-3H(N)]aldosterona y [1,2,6,7-3H(N)]cortisol se adquieren en PerkinElmer (Boston, MA). Nu-serum es un producto de BD Biosciences (Franklin Lakes, NJ).

Para la medición in vitro de la actividad de aldosterona y cortisol, se siembran células de carcinoma adrenocortical humano NCI-H295R en placas de 96 pocillos NBS a una densidad de 25.000 células/pocillo en 100 µl de un medio de crecimiento que contiene DMEM/F12 complementado con FCS al 10 %, Nu-serum al 2,5 %, 1 µg de ITS/ml, y 1 x de antibiótico/antimicótico. El medio se cambia después del cultivo durante 3 días a 37 °C en una atmósfera de CO2 al 5 %/aire al 95 %. Al día siguiente, las células se aclaran con 100 µl de DMEM/F12 y se incuban en pocillos por cuadruplicado a 37 °C durante 24 horas con 100 µl de medio de tratamiento que contiene un estimulante celular y un compuesto a diferentes concentraciones. La sustancia de ensayo se añade en un intervalo de concentración de 0,2 nanomolar a 16 micromolar. Los estimulantes celulares que se pueden utilizar son angiotensina-II (1 micromolar), iones de potasio (16 milimolar), forskolina (10 micromolar) o una combinación de dos estimulantes. Al final de la incubación, la excreción de aldosterona y cortisol en el medio de cultivo puede detectarse y cuantificarse mediante anticuerpos monoclonales específicos comercialmente disponibles en radioinmunoensayos de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

La medición de aldosterona también puede realizarse usando un formato de placa de 96 pocillos. Cada muestra de ensayo se incuba con 0,02 µCi de D-[1,2,6,7-3H(N)] aldosterona y 0,3 µg de anticuerpo anti-aldosterona en solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contiene Triton X-100 al 0,1%, albúmina sérica bovina al 0,1 %, y glicerol al 12 % en un volumen total de 200 µl a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añaden perlas de SPA PVT anti-ratón (50 µl) en cada pocillo y se incuban durante la noche a temperatura ambiente antes del recuento en un contador de placas Microbeta. La cantidad de aldosterona en cada muestra se calcula por comparación con una curva estándar generada usando cantidades conocidas de la hormona. La medición de cortisol se puede realizar de manera similar a la de la aldosterona, excepto que se usa [1,2,6,7-3H(N)]cortisol.

La inhibición de la liberación de un esteroide puede usarse como una medida de la inhibición enzimática respectiva por los compuestos de ensayo añadidos. La inhibición dependiente de la dosis de la actividad enzimática por un compuesto se calcula por medio de una gráfica de inhibición que se caracteriza por una CI50. Los valores de CI50 para los compuestos de ensayo activos se determinan mediante un análisis de regresión lineal simple para construir gráficas de inhibición sin ponderación de datos. El gráfico de inhibición se calcula ajustando una función logística de 4 parámetros a los puntos de datos brutos utilizando el método de mínimos cuadrados. La ecuación de la función logística de 4 parámetros se calcula como se indica a continuación: $Y = (d-a) / ((1 + (x/c)^b) + a)$ donde: a = mínimo, b = pendiente, c = CI50, d = máximo, x = concentraciones de inhibidor.

Tabla 1. Actividad inhibitoria de los compuestos

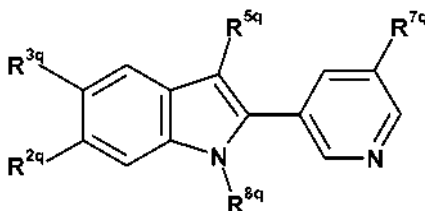
Ejemplo	CI ₅₀ de secreción celular de aldosterona (nM)	CI ₅₀ de secreción celular de cortisol (nM)
101	2	37
171	3	168
180	2	3
186	21	390
196	3	19

ES 2 654 044 T3

Ejemplo	CI ₅₀ de secreción celular de aldosterona (nM)	CI ₅₀ de secreción celular de cortisol (nM)
206	2	213
209	23	788
216 (un enantiómero)	32	600
216 (otro enantiómero)	35	1230
226	36	345
229	5	125
231	2	51
236	21	1100
237	5	1611

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula II:



(II)

en la que:

- 5 R^{2q} es hidrógeno o halógeno;
 R^{3q} es hidrógeno, halógeno, o ciano;
 R^{5q} es hidrógeno, alquilo, o ciano;
 R^{7q} es alcoxi, -OSO₂-heteroci-O-arilalquilo, -NR'-SO₂-alquilo -NR'-C(O)-alquilo, -NR'-C(O)-NR'-alquilo, -NR'-C(O)-O-alquilo, haloalquilo, o alquilo opcionalmente sustituido con heterociclilo, -NR'-SO₂-alquilo, -NR'-SO₂-haloalquilo, NR'-C(O)-alquilo, NR'-C(O)-heterociclilo, -NR'-C(O)-NR'-alquilo, o -NR'-C(O)-O-alquilo;
 10 R^{8q} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, -alquil-OC(O)-alquilo, carboxilato, alcoxicarbonilo, o arilalquilo sustituido con alquilo, o aroílo sustituido con ciano y/o alquilo, o -alquil-O-arilo sustituido con alcoxicarbonilo; cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o cicloalquilo C₃-C₆; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;
 15 con la condición de que cuando R^{5q} sea ciano, entonces al menos uno de R^{2q}, R^{3q}, y R^{8q} sea distinto de hidrógeno;
 y en la que:

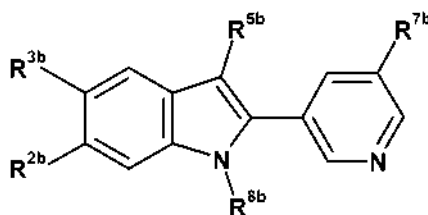
- el término "alquilo" representa alquilo C₁-C₄;
 el término "alcoxi" representa grupos alquilo, alquenoilo, y alquinilo unidos covalentemente a un átomo de oxígeno; el término "alquenoilo" representa -alquenoilo C₂-C₄; el término "alquinilo" representa -alquinilo C₂-C₄;
 20 el término "heterociclilo" representa un anillo no aromático opcionalmente sustituido, saturado o insaturado o un sistema anular, que es un sistema anular monocíclico de 4, 5, 6, o 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros
 o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 o 15 miembros y contiene al menos un heteroátomo seleccionado
 25 de O, S y N, donde el N y S también pueden oxidarse opcionalmente en diversos estados de oxidación;
 el término "arilo" representa grupos aromáticos opcionalmente sustituidos de un único anillo de 5 y 6 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos; y
 el término "aroílo" representa un arilo unido a un grupo carbonilo.

- 30 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^{7q} es alcoxi o alquilo sustituido con heterociclilo y R^{8q} es alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
 R^{2q} es hidrógeno o halógeno;
 R^{3q} es hidrógeno, o halógeno;
 35 R^{5q} es hidrógeno o ciano;
 R^{7q} es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con heterociclilo, -NR'-SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR'-SO₂-haloalquilo C₁₋₄, NR'-C(O)-alquilo C₁₋₄, NR'-C(O)-heterociclilo, -NR'-C(O)-NR'-alquilo C₁₋₄, o -NR'-C(O)-O-alquilo C₁₋₄;
 R' es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁-C₄; y
 R^{8q} es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el que
 R^{7q} es alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR'-SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR'-SO₂-haloalquilo C₁₋₄, o NR'-C(O)-alquilo C₁₋₄;
 R' es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁-C₄; y
 R^{8q} es hidrógeno, metilo, o etilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de Fórmula III de acuerdo con la reivindicación 1:

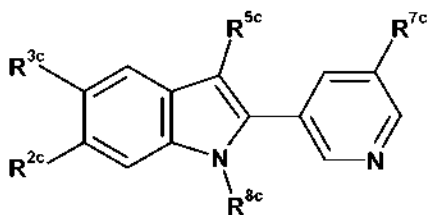


(III)

en la que:

- 5 R^{2b} es hidrógeno o halógeno;
 R^{3b} es hidrógeno, halógeno, o ciano;
 R^{5b} es alquilo C₁₋₄;
 R^{7b} es alcoxi C₁₋₄, -OSO₂-heterociclilo, -O-arilalquilo, -NR'-SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR'-C(O)-alquilo C₁₋₄, -NR'-C(O)-NR'-alquilo C₁₋₄, -NR'-C(O)-O-alquilo, haloalquilo, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con heterociclilo, -NR'-SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR'-SO₂-halo alquilo C₁₋₄, NR'-C(O)-alquilo C₁₋₄, -NR'-C(O)-NR'-alquilo C₁₋₄, NR'-C(O)-heterociclilo, o -NR'-C(O)-O-alquilo C₁₋₄;
 10 R^{8b} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo, -alquil C₁₋₄-OC(O)-alquilo C₁₋₄, carboxilato, alcocarbonilo, o arilalquilo sustituido con alquilo C₁₋₄, o aroilo sustituido con ciano y/o alquilo C₁₋₄, o -alquil C₁₋₄-O-arilo sustituido con alcocarbonilo;
 cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o cicloalquilo C₃₋₆; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 15 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que
 R^{2b} es hidrógeno o halógeno;
 R^{3b} es hidrógeno, halógeno, o ciano;
 R^{5b} es metilo, etilo o isopropilo;
 R^{7b} es alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR'-SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR'-SO₂-haloalquilo C₁₋₄, NR'-C(O)-alquilo C₁₋₄, o -NR'-C(O)-
 20 NR'-alquilo C₁₋₄;
 R^{8b} es hidrógeno, metilo o etilo;
 cada R' es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₄, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de Fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 1:



(IV)

25 en la que:

- R^{2c} es hidrógeno o halógeno;
 R^{3c}, es hidrógeno, halógeno, o ciano;
 R^{5c} es ciano; y
 R^{7c} es alcoxi C₁₋₄, -OSO₂-heterociclilo, -O-arilalquilo, -NR'-SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR'-C(O)-alquilo C₁₋₄, -NR'-C(O)-NR'-
 30 alquilo C₁₋₄, -NR'-C(O)-O-alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con heterociclilo, -NR'-SO₂-alquilo C₁₋₄, -
 NR'-SO₂-halo alquilo C₁₋₄, NR'-C(O)-alquilo C₁₋₄, NR'-C(O)-heterociclilo, -NR'-C(O)-NR'-alquilo C₁₋₄, o -NR'-C(O)-O-
 alquilo C₁₋₄;
 R^{8c} es alquilo C₁₋₄; y
 cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o cicloalquilo C₃₋₆, o una sal farmacéuticamente
 35 aceptable del mismo.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que
 R^{2c} es hidrógeno o halógeno;
 R^{3c}, es hidrógeno, o halógeno;
 R^{5c} es ciano; y

R^{7c} es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con -NR'-SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR'-SO₂-halo alquilo C₁₋₄, NR'-C(O)-alquilo C₁₋₄;

R^{8c} es alquilo C₁₋₄;

cada R' es independientemente hidrógeno, metilo, etilo o propilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 9. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, en el que R^{7c} es alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR'-SO₂ alquilo C₁₋₄, -NR'-SO₂-halo alquilo C₁₋₄, NR'-C(O)-alquilo C₁₋₄; y cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

- 10 6-Cloro-1-metil-2-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-1H-indolo-3-carbonitrilo;
N-Metil-*N*-[5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;
N-Metil-*N*-[5-(1-metil-3-ciano-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;
N-[5-(6-Cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-*N*-metil-metanosulfonamida;
N-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-etanosulfonamida;
 15 [5-(3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido propano-2-sulfónico; y
 [5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. Una composición farmacéutica, que comprende

una cantidad eficaz del compuesto de las Fórmulas II, III o IV de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 20 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, que comprende además un segundo agente.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que dicho segundo agente es un inhibidor de HMG-Co-A reductasa, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueante del canal de calcio (CCB), un inhibidor de una enzima convertidor de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP), un antagonista de endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un imitador de ApoA-1, un agente anti-diabético, un agente reductor de la obesidad, un bloqueante del receptor de aldosterona, un bloqueante del receptor de endotelina, o un inhibidor de CETP.

14. Uso de un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV) de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediado por la inhibición de aldosterona sintasa, en el que el trastorno o enfermedad mediada por la inhibición de aldosterona sintasa se selecciona de hipocalcemia, hipertensión, enfermedad de Conn, insuficiencia renal, en particular, insuficiencia renal crónica, reestenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, post-infarto de miocardio, enfermedades coronarias, aumento de la formación de colágeno, fibrosis y remodelación tras hipertensión y disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, enfermedades hepáticas, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades vasculares, retinopatía, neuropatía, insulinoapatía, edema, disfunción endotelial, disfunción de barorreceptores, dolores de cabeza de tipo migraña, insuficiencia cardíaca, tal como insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, disfunción diastólica, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca diastólica, alteración del llenado diastólico, disfunción sistólica, isquemia, miocardiopatía hipertrófica, muerte súbita cardíaca, fibrosis miocárdica y vascular, alteración de la distensibilidad arterial, lesiones necróticas miocárdicas, daño vascular, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, fracción de eyección disminuida, lesiones cardíacas, hipertrofia de la pared vascular, engrosamiento endotelial, y necrosis fibrinoidea de las arterias coronarias.

15. Un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV) de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

16. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, para su uso como un medicamento.

17. Una composición farmacéutica, que comprende

una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

18. Uso de un compuesto de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediado por la inhibición de aldosterona sintasa, en el que el trastorno o enfermedad mediada por la inhibición de aldosterona sintasa se selecciona de hipocalcemia, hipertensión, enfermedad de Conn, insuficiencia renal, en particular, insuficiencia renal crónica, reestenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, post-infarto de

miocardio, enfermedades coronarias, aumento de la formación de colágeno, fibrosis y remodelación tras hipertensión y disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, enfermedades hepáticas, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades vasculares, retinopatía, neuropatía, insulinopatía, edema, disfunción endotelial, disfunción de barorreceptores, dolores de cabeza de tipo migraña, insuficiencia cardíaca, tal como insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, disfunción diastólica, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca diastólica, alteración del llenado diastólico, disfunción sistólica, isquemia, miocardiopatía hipertrófica, muerte súbita cardíaca, fibrosis miocárdica y vascular, alteración de la distensibilidad arterial, lesiones necróticas miocárdicas, daño vascular, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, fracción de eyección disminuida, lesiones cardíacas, hipertrofia de la pared vascular, engrosamiento endotelial, y necrosis fibrinoidea de las arterias coronarias.